

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

КОЗИНА О.С., КЛИГУНЕНКО О.М.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,  
кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО

## ВЛИЯНИЕ СТАРТА ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ НА ЧАСТОТУ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**Резюме.** Исследовали 200 пациентов, которые в зависимости от вида и режима тромбопрофилактики были распределены на 6 групп: 1-я группа — нефракционированный гепарин (НФГ), 5000 МЕ в стандартном режиме, 2-я группа — надропарин кальция, 9500 анти-Ха МЕ за 2 часа до операции, 3-я группа — эноксапарин натрия, 2500 МЕ за 2 часа до операции, 4-я группа — эноксапарин натрия, 2500 МЕ за 8 часов до операции, 5-я группа — бемипарин натрия, 2500 МЕ за 2 часа до операции, 6-я группа — бемипарин натрия, 2500 МЕ через 6 часов после операции и далее 1 раз в сутки в течение 7 дней после нее. При использовании бемипарина натрия независимо от времени начала тромбопрофилактики, так же как и при дооперационном старте введения надропарина кальция, на 26,1 % уменьшается интраоперационная кровопотеря. Интраоперационная кровопотеря на фоне применения эноксапарина натрия и НФГ при старте тромбопрофилактики за 2 часа до операции одинакова, тогда как при тромбопрофилактике эноксапарином натрия, начатой за 8 часов, увеличивается на 4,6 %. Эноксапарин натрия до операции достоверно повышает кровоточивость раны и увеличивает частоту кровотечений в послеоперационном периоде. Тромбопрофилактика бемипарином натрия, независимо от ее старта, обеспечивает наименьшее число экхимозов в месте инъекции препарата, снижает кровоточивость раны при полном отсутствии тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** гемостаз, плановые абдоминальные оперативные вмешательства, гиперкоагуляция, тромбоз, кровотечение, тромбопрофилактика.

По современным представлениям, система гемостаза является полисистемой, которая играет ведущую роль в сохранении гомеостаза организма [5]. Доказано, что типичной реакцией гемостаза на хирургическую агрессию является сочетание гиперкоагуляции с увеличением фибринолитической активности крови. Поддержание стабильности гемостатического баланса (Гайтон А.К., 2008) достигается равновесием между эндогенными прокоагулянтами и антикоагулянтами. При высокой травматичности оперативного вмешательства изменения, первоначально имеющие компенсаторно-приспособительный характер, становятся избыточными, приобретая таким образом четко очерченную патологическую направленность. Хирургический стресс-ответ становится основной причиной послеоперационной (п/о) дисфункции различных органов и систем, что диктует необходимость разработки подходов к его коррекции (Овечкин А.М., 2008). Сегодня итогом многих исследований выступает риск кровотечений как риск, связанный с профилактикой тромбоэмболических осложнений (ТЭО), а приоритетным заданием анестезиолога остается эффективная защита пациента от операционного стресса, адекватное

лечение и профилактика интра- и послеоперационных осложнений, коррекция последствий хирургической агрессии [5, 6]. В большинстве исследований при анализе эффективности использования для тромбопрофилактики низкомолекулярных гепаринов (НМГ) преобладал учет тромбоэмболических осложнений [2–4], и только в единичных работах учитывали геморрагические. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является основной причиной смерти и инвалидизации в онкологии, ортопедии и травматологии, в акушерстве риск увеличивается вдвойне. ВТЭ ежегодно приводит к 540 тыс. случаев смерти в Европейском союзе [5]. Летальный исход отмечается в 6 % всех случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) и в 12 % всех случаев легочной эмболии (ЛЭ) [8]. У 22–40 % больных в течение 2 лет после ТГВ развивается посттромботический синдром, который приво-

Адрес для переписки с авторами:  
Клигуненко Елена Николаевна  
E-mail: Kligunenko@yandex.ua

© Козина О.С., Клигуненко О.М., 2015  
© «Медицина неотложных состояний», 2015  
© Заславский А.Ю., 2015

ат к значительному нарушению качества жизни больных и представляет собой существенную нагрузку на систему здравоохранения [1, 7]. Для профилактики и терапии артериальных или венозных тромбозов используются антикоагулянты различных групп (Bates S. et al., 2008; Geerts W. et al., 2008; Samama C. et al., 2008). В европейских странах изменился взгляд на использование НМГ как при до-, так и при предоперационном его старте [9, 10]. Так, в Европе тромбoproфилактика проводится за 12 часов до оперативного вмешательства. В США — через 12–24 часа после оперативного вмешательства, для того чтобы свести к минимуму риск геморрагических осложнений. В Великобритании тромбoproфилактику начинают после оперативного вмешательства. При этом время ее начала зависит от выбранного антикоагулянта. Послеоперационная тромбoproфилактика имеет право на существование, если риск кровотечения превышает риск тромбоземболических осложнений (Carsten Perka, Германия, 2011). В метаанализах показано, что при дооперационном использовании НМГ уменьшается частота тромботических осложнений, но увеличивается риск возникновения геморрагических [1, 4, 7].

По данным метаанализа, проведенного P. Mismetti и соавторами (2001), опирающегося на 59 клинических исследований, НМГ на 29 % превосходят НФГ в снижении риска клинически значимых ТЭО без увеличения риска развития больших и малых кровотечений. В лечении острого ТГВ НМГ, как минимум, не уступают НФГ, а возможно, и превосходят их. Рекомендуют оценивать соотношение риск/польза в каждом случае, основываясь на типе и дозе конкретного антикоагулянта, виде анестезии и факторах риска со стороны пациента. По данным междисциплинарных клинических рекомендаций, тромбoproфилактику с использованием НМГ следует начинать до или после операции, в зависимости от режима, признанного наиболее целесообразным в последних исследованиях [1].

Для определения оптимальной дозы антикоагулянта, достаточно эффективной и безопасной для профилактики ВТЭ, Valivera и соавторы (2006) оценивали частоту зафиксированных симптомов ВТЭ, эпизодов кровотечений, тромбоцитопении, смертей и возможных осложнений, связанных с профилактикой ВТЭ [11]. Тромбoproфилактика, начатая ранее чем через 6 часов после операции, может увеличить вероятность кровотечения без повышения эффективности предотвращения ТЭО [7]. Профилактика тромбоза, начатая позже 12–24 часов после операции, может оказаться менее эффективной. Оптимальное начало тромбoproфилактики — через шесть часов после окончания операции [12].

Фармакологическая профилактика НФГ или НМГ может предотвратить в 10 раз больше нефатальных ВТЭ, чем нефатальных кровотечений. Данные умеренного качества свидетельствуют,

что при использовании НФГ и НМГ можно предотвратить четыре смертельных случая от легочной эмболии на 1000 лечившихся пациентов [13]. Согласно метаанализу (Bottaro F.J. и соавт., 2008) увеличение продолжительности профилактических мероприятий с применением НМГ является эффективным и не повышает риск развития обширных кровотечений.

В исследованиях J.W. Eikelboom, посвященных профилактике ВТЭ, было показано, что обширные кровотечения являются сильным предиктором летального исхода (поскольку риск летального исхода возрастает в 7 раз). Вместе с тем в работах [1, 4, 5] было отмечено, что на фоне дооперационного введения эноксапарина натрия средняя кровопотеря при лапароскопической холецистэктомии достигала  $64,7 \pm 48,9$  мл, что соответствовало ее величине без использования антикоагулянта. В исследовании CANBESURE было показано, что при использовании бемипарина натрия для тромбoproфилактики у хирургических пациентов на 82 % уменьшалась частота возникновения тяжелых ВТЭ без увеличения частоты геморрагических осложнений. Так, в случае применения бемипарина натрия (CANBESURE) частота ВТЭ равнялась 10,1 и 10,8 %, при этом частота геморрагических осложнений была меньше на 0,6 % в сравнении с 7,3 и 11,5 % на фоне использования надропарина кальция и эноксапарина натрия. Результаты другого исследования, EXCLAIM, подтверждали вышесказанное.

Эффективность и безопасность бемипарина натрия по сравнению с НФГ была доказана у пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭ [2]. В проспективном обсервационном исследовании по эффективности и безопасности бемипарина натрия (1009 чел., 2001–2003 гг.) частота зарегистрированных симптоматических ТГВ без тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) у травматологических больных составила 0,3 %, а уровень серьезных кровотечений достигал 1,4 % (14 случаев). При этом в 10 случаях отмечалось кровотечение из раны, в 3 — кровоизлияние в протезированный сустав, в 1 — желудочно-кишечное кровотечение. У 16,1 % пациентов возникла гематома в области послеоперационной раны, но никому из них не потребовалось местного повторного вмешательства или продления госпитализации. Реакции в месте введения препарата развились у 20 % пациентов, у большинства — умеренно выраженный экхимоз. Не было ни одного случая гематомы объемом более 5 см в диаметре в месте инъекции препарата, требовавшей отмены препарата. При этом количество возникших кровотечений было низким и не превышало 1,4 %, что соответствовало результатам других клинических исследований (Kakkar V.V., 2000, Novarro-Quilis A., 2003). В целом этот показатель ниже, чем при приеме фондапаринукса (2,7 %), и подобен (1,7 %) таковому при использовании эноксапарина натрия [14, 15]. Что касается оптимальных сроков начала тромбopro-

филактики бемипарином натрия при ортопедических операциях, то при объединенном анализе результатов 5 рандомизированных исследований ( $n = 1759$ ), в которых в качестве объективного контроля использовалась венография или ультразвуковое исследование (УЗИ), показано, что введение первой дозы препарата через 6 ч после завершения операции ассоциируется со снижением на 50 % частоты серьезных нежелательных событий по сравнению с предоперационным началом тромбопрофилактики (Gomez-Outes A. et al., 2008).

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании M. Gonzalez и соавт. (1996) сравнивали эффективность бемипарина натрия в дозе 2500 МЕ и НФГ — 5000 МЕ дважды в сутки у пациентов с умеренным риском ВТЭ при проведении абдоминальных операций. Ни в одной группе не было зарегистрировано ни одного случая ТГВ или ТЭЛА. При послеоперационном старте тромбопрофилактики в 29,3 % случаев госпитализировать пациентов можно было в день операции, что сокращало расходы на лечение и пребывание больного в стационаре. При оценке эффективности и безопасности послеоперационного старта тромбопрофилактики бемипарином натрия во всей популяции пациентов отмечено только 3 случая ТГВ (0,3 %) и ни одного случая ТЭЛА (Abad J.L., Испания, 2010).

Было показано, что на фоне применения НМГ сокращение частоты всех случаев ВТЭ (24,4 против 22,7 %) было статистически незначительным, но существенно сокращалась частота ЛЭ (3,1 против 9,2 %) после спинальной травмы (Paciaroni M. и соавторы, 2008). Кроме того, использование НМГ по сравнению с применением НФГ было связано с почти значимым сокращением больших кровотечений (2,4 против 5,2 %). Введение НМГ в высоких дозах (> 3400 ЕД) необходимо начинать за 12 часов до операции с целью предотвращения кровотечения [5]. В исследовании G. Simonneau (Кламаре, Франция) с соавторами (2006) частота ВТЭ при использовании надропарина кальция и эноксапарина натрия составляла соответственно 15,9 и 12,6 %. Однако частота симптоматической ВТЭ и кровотечений была ниже в группе надропарина кальция (0,2 против 1,4 % и 7,3 против 11,5 % соответственно).

Начало введения НМГ в предоперационном режиме влияет на риск возникновения кровотечений. При применении эноксапарина натрия в дозе 40 мг при тотальном протезировании тазобедренного сустава или реконструкции переломов бедра (EPHESUS и PENTHIFRA) в первые часы после операционной травмы (Lassen M.R., 2009) усиливались процессы свертывания крови, связанные с потреблением основных субстратов гемостаза — тромбоцитов и фибриногена [16]. У больных, получавших надропарин кальция (2009), во время операции показатели противосвертывающей и фибринолитической систем крови были стабильны, отсутствовало потребление

АТ III. Удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени было менее выраженным, чем у пациентов, получавших НФГ в стандартных дозах [7, 8].

Вопрос о времени и начале тромбопрофилактики на сегодня остается дискуссионным. Существующие рекомендации европейских стран в качестве базовой рекомендации содержат указания о предоперационном начале тромбопрофилактики, однако в рутинной клинической практике чаще руководствуются принципом, что введение НМГ может переноситься на 6–12 часов после операции. Единого консенсуса на сегодня не существует. Идея послеоперационного начала тромбопрофилактики активно развивается на фоне накапливающихся доказательств того, что введение антикоагулянтов до операции не имеет объективных преимуществ, в то же время риск увеличения интраоперационной кровопотери возрастает. Y. Falck-Ytter рекомендует отдавать предпочтение применению НМГ по сравнению с другими средствами, которые были рекомендованы в качестве альтернативных (уровень 2C/2B, Falck-Ytter Y. и соавт. Chest, 2012). В США и Канаде больший акцент традиционно делался на увеличении риска кровотечений, чем на эффективности профилактики ВТЭ [4, 6], что подтверждено в 7-м издании руководства Американского колледжа пульмонологов (ACCP) [7].

Что касается риска кровотечений на фоне применения НМГ, то, по мнению ряда авторов, оптимальным соотношением эффективности и риска обладают дозы НМГ не выше 3400 анти-Ха МЕ, поскольку применение больших доз нередко ассоциируется с большей вероятностью выраженных кровотечений.

В качестве конечной точки безопасности была принята частота развития кровотечений. Под критерий «большого» подходило:

- клинически признанное кровотечение, проявившееся снижением уровня гемоглобина не меньше чем на 20 г/л или требовавшее проведения гемотрансфузии в объеме 2 и больше доз крови; кровоизлияние в жизненно важные органы (внутричерепные, спинальные, ретроперитонеальные, внутриглазные, внутрипредсердные или перикардальные, внутримышечные кровотечения с признаками компартмент-синдрома);

- фатальное кровотечение (со снижением уровня гемоглобина больше чем на 20 г/л), кровотечение, которое требовало хирургического вмешательства для его остановки;

- клинически значимое, другое кровотечение, соответствующее критериям «большого», которое требовало отмены антикоагулянта, спонтанная гематома на поверхности кожи  $\geq 25$  см<sup>2</sup>, спонтанное кровотечение из носа/рта/глотки длительностью 5 мин и больше, спонтанное желудочно-кишечное или ректальное кровотечение, кровотечение из десен дольше 5 мин;

Козіна О.С., Клігуненко О.М.  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»,  
кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини  
невідкладних станів ФПО

Kozina O.M., Klighunenko Ye.N.  
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy  
of Ministry of Healthcare of Ukraine», Department  
of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency  
Medicine of the Faculty of Postgraduate Education,  
Dnipropetrovsk, Ukraine

### ВПЛИВ СТАРТУ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ НА ЧАСТОТУ ТРОМБОТИЧНИХ І ГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

### INFLUENCE ON THE START OF THROMBOPROPHYLAXIS ON THE INCIDENCE OF THROMBOTIC AND HEMORRHAGIC COMPLICATIONS

**Резюме.** Досліджували 200 пацієнтів, які залежно від виду та режиму тромбoproфілактики були розподілені на 6 груп: 1-ша група — нефракціонований гепарин (НФГ), 5000 МО в стандартному режимі, 2-га група — надропарин кальцію, 9500 анти-Ха МО за 2 години до операції, 3-тя група — еноксапарин натрію, 2500 МО за 2 години до операції, 4-та група — еноксапарин натрію, 2500 МО за 8 годин до операції, 5-та група — беміпарин натрію, 2500 МО за 2 години до операції, 6-та група — беміпарин натрію, 2500 МО через 6 годин після операції і далі 1 раз на добу протягом 7 днів після неї. При використанні беміпарину незалежно від часу початку тромбoproфілактики, так само як і при доопераційному старті введення надропарину кальцію, на 26,1 % зменшується інтраопераційна крововтрата. Інтраопераційна крововтрата на тлі застосування еноксапарину натрію і НФГ при старті тромбoproфілактики за 2 години до операції однакова, тоді як при тромбoproфілактиці еноксапарином натрію, розпочатій за 8 годин, збільшується на 4,6 %. Еноксапарин натрію до операції вірогідно підвищує кровоточивість рани і збільшує частоту кровотеч у післяопераційному періоді. Тромбoproфілактика беміпарином натрію, незалежно від початку старту, забезпечує найменше число екхімозів в місці ін'єкції препарату, знижує кровоточивість рани при повній відсутності тромбоемболічних ускладнень.

**Summary.** 200 patients were examined, depending on the type and mode of thromboprophyllaxis they were divided into 6 groups: group 1 — unfractionated heparin (UFH), 5,000 IU in standard mode, group 2 — nadroparin calcium, 9,500 anti-Ха IU 2 hours before the operation, group 3 — enoxaparin sodium, 2,500 IU 2 hours before surgery, group 4 — enoxaparin sodium, 2,500 IU 8 hours prior to surgery, group 5 — bemiparin sodium, 2,500 IU 2 hours before the operation, group 6 — bemiparin sodium, 2,500 IU 6 hours after surgery and then 1 time a day for 7 days after it. Bemiparin sodium, regardless of the start time of thromboprophyllaxis, as well as pre-operative start of nadroparin calcium, reduces intraoperative blood loss by 26.1 %. Intraoperative blood loss on the background of enoxaparin sodium and UFH with the start of thromboprophyllaxis 2 hours before the operation is the same, whereas in thromboprophyllaxis with enoxaparin sodium, started 8 hours before, increased by 4.6 %. Enoxaparin sodium in the preoperative period significantly increases the incidence of wound bleeding and increases the incidence of bleedings in the postoperative period. Thromboprophyllaxis using bemiparin sodium, regardless of its start, provides the least number of ecchymosis in the place of drug injection, reduces wound bleeding in the total absence of thromboembolic complications.

**Key words:** thromboprophyllaxis, planned abdominal surgery, haemostasis, thrombosis, hypercoagulation.

**Ключові слова:** гемостаз, планові абдомінальні оперативні втручання, гіперкоагуляція, тромбоз, кровотеча, тромбoproфілактика.