

Эффективность низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина для тромбопрофилактики в травматологии и ортопедии

Е.Н.Кондрашенко, А.В.Бутров,
А.Б.Бут-Гусаим
РУДН, Москва
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Внедрение современных хирургических технологий привело к значительному росту числа операций эндопротезирования крупных суставов. Проведение подобных операций требует тромбопрофилактики во избежание развития венозных тромбозов и эмболий. В статье приводится открытое исследование у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет, массой тела 60–90 кг, которым проведена операция по односторонней полной замене тазобедренного сустава по поводу коксартроза, в качестве средства тромбопрофилактики использовались бемипарин (n=40), эноксапарин (n=40) или нефракционированный гепарин (n=40). Бемипарин показал высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность. В группе бемирапина также отмечалась менее выраженная внутри- и послеоперационная кровопотеря.

Ключевые слова: бемипарин, тромбопрофилактика, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Efficacy of LMWH and UFH as thromboprophylaxis in traumatology and orthopedics

E.N.Kondrashenko, A.V.Butrov, A.B.But-Gusaim
PFUR, Moscow;
N.I.Pirogov RNRMU, Moscow

Invention of new surgical techniques provides increasing in the number of major joint replacement. Patients undergone this type of orthopedic surgery must

be prescribed to thromboprophylaxis in order to prevent DVT and PE. The article presents the result of open-label study. In this study patients aged 60–80 years (body weight 60–90 kg) undergone unilateral hip replacement due to coxarthrosis, were prescribed to bempiparin (n=40), enoxaparin (n=40), or UFH (n=40) to prevent venous thrombosis and embolism. Bempiparin appeared to be well tolerated, effective and safe. In bempiparin group less cases of bleeding during and after hip replacement.

Keywords: bempiparin, thromboprophylaxis, hip replacement.

Последнее десятилетие в России отмечено увеличением оперативной активности в ортопедии и травматологии [3]. Внедрение современных хирургических технологий привело к значительному росту числа операций эндопротезирования суставов и погружного остеосинтеза. Эти вмешательства, проводимые на фоне имеющихся у большинства пожилых пациентов сопутствующих заболеваний, сопровождаются повышенной опасностью развития венозных тромбозов и эмболий (ВТЭО) – тромбоза глубоких вен (ТГВ) голени, бедра, илюо-кавальной сегмента и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА).

Без проведения профилактики обширные хирургические операции связаны с высоким риском венозных тромбозов и эмболий [1, 10, 15]. У пациентов, подвергающихся операциям по полной замене тазобедренного сустава (ПЗТС), частота развития ТГВ, несмотря на лечение антикоагулянтами в течение 5–11 дней, достигает 20% [3, 13]. С помощью адекватных профилактических мероприятий можно добиться снижения частоты послеоперационных тромботических осложнений в 3–4 раза [2, 4, 5, 7]. При этом в 8 раз уменьшается послеоперационная летальность, связанная с тромбозом легочной артерии [1, 15]. Актуальным является поиск новых эффективных методов профилактики ВТЭ. В последнее время к клиническому использованию предлагается ряд новых эффективных препаратов для профилактики ВТЭО, среди которых привлекательным выглядит препарат Цибор® (бемипарин) – низкомолекулярный гепарин (НМГ) второго поколения, использующийся для профилактики и лечения тромбозов и эмболий в периоперационном периоде у пациентов, имеющих средний, высокий или очень высокий тромботический риск. Бемипарин – НМГ массой 3000–4200 дальтон (в среднем 3600 дальтон) действует как антифактор к Ха и Па в соотношении 8:1, которое обеспечивает антитромботический эффект и в то же время снижает риск геморрагических осложнений [12, 16, 18]. По этому препарату проведено несколько мультицентровых, рандомизированных, двойных слепых клинических исследований в 2000–2008 гг. в Испании, Франции, США. Изучалось количество случаев тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, а также количество геморрагических осложнений в периоперационном периоде у хирургических, онкологических и ортопедических больных на фоне тромбопрофилактики бемипарином и в сравнении с другими антикоагулянтами. Проведенные исследования показали высокую эффективность бемипарина (Цибор®) [8, 11, 12, 16].

Сведения об авторе:

Бутров Андрей Валерьевич – д.м.н., профессор РУДН, Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Таблица 1. Сравнительная характеристика НМГ

| НМГ | Средняя ММ, дальтон | Соотношение анти-Ха:анти-IIa | Время полувыведения, ч |
|--------------------|---------------------|------------------------------|------------------------|
| Бемипарин (Цибор®) | 3600 | 8,0:1 | 5,2–5,4 |
| Дальтепарин | 6000 | 1,9–3,2:1 | 2,3–2,8 |
| Эноксапарин | 4500 | 3,3–5,3:1 | 4,0–4,4 |
| Надропарин | 4300 | 2,5–4,0:1 | 3,7 |

Таблица 2. Частота ВТЭО в 1-й, 2-й и 3-й группах

| Осложнения | 1-я группа (Цибор®, n=40) | | 2-я группа (эноксапарин, n=40) | | 3-я группа (НФГ, n=40) | |
|------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | данные авторов | данные литературы | данные авторов | данные литературы | данные авторов | данные литературы |
| ТГВ | 0 | 8,9% | 0 | 20% | 2 | 31% |
| ТЭЛА | 0 | 0,8 | 0 | 1,2% | 1 | 2% |
| ТЭЛА (летальная) | 0 | 0,06% | 0 | 0,4% | 0 | 0,5% |

Таблица 3. Кровоточивость в 1-й и 2-й группах

| Осложнения | Первая группа (Цибор®, (n=40) | Вторая группа (эноксапарин, n=40) | Третья группа (НФГ, n=40) |
|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Интраоперационное кровотечение, мл | 520,4±75 | 594,3±105 | 755,1±85* |
| Послеоперационное кровотечение, мл | 352,2±110 | 485,2±130 | 869,3±100 * |
| Гематома (количество больных, %) | 0 | 3 (7,5%) | 5 (12,5%) |

Примечание. * – p<0,05.

Таблица 4. Коагулограмма после операции у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в 1-е сутки после операции

| Показатели | Препарат | | |
|-----------------|-----------|-------------|-----------|
| | Цибор® | Эноксапарин | НФГ |
| МНО | 1,04±0,02 | 1,07±0,03 | 1,02±0,18 |
| Фибриноген, г/л | 2,6±0,3 | 2,5±0,3 | 2,3±0,48 |
| АЧТВ, с | 32,2±2,7 | 38,3±5,7 | 31,7±6,7 |
| РФМК | 3,7±0,2 | 5,5±0,3 | 5,6±0,4 |

Цибор® применяется в дозе 2,500 МЕ (0,2 мл) при среднем риске ВТЭО и в дозе 3,500 МЕ (0,2 мл) при высоком риске. Препарат имеет самую низкую молекулярную массу – 3600 дальтон по сравнению с другими НМГ, молекулярная масса которых составляет 4500–6000 дальтон (табл. 1).

Период полувыведения бемипарина превышает этот показатель у других НМГ (табл. 1). В связи с этим, у бемипарина отмечена пролонгированная фармакокинетическая активность, что позволяет назначать его 1 раз в день.

Из табл. 1 видно, что самое значительное преимущество препарат Цибор® (бемипарин) имеет по соотношению анти Ха/IIa (антитромботическая активность/ангиокоагуляционная активность), которая равна 8:1, а у эноксапарина, фраксипарина, фрагмина и гепарина соответственно составляет 3,8:1; 3,6:1; 2,7:1; 1:1 [15]. Это свойство дает препарату способность активировать и поддерживать антитромботический эффект и, в то же время, снижать риск геморрагических осложнений. Исследования W.Kakkar et al. (2000) показали, что у больных, которым проведено тотальное

| | |
|---|--|
| Информация о препарате | ЦИБОР® Бемипарин натрия Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ |
| <p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ</p> <p>Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).</p> <p>Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. Абсорбция: после подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка 0,34±0,08 и 0,45±0,07 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка 0,54±0,06, 1,22±0,27, 1,42±0,19 и 2,03±0,25 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. Элиминация: при введении</p> | <p>бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.</p> <p>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</p> <ul style="list-style-type: none"> • профилактика тромбозов у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; • профилактика тромбозов у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); • вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; • профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. <p>Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Состав, Характеристика – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.</p> |

| Показатели | Препарат | | |
|-----------------|--------------------|-------------|-----------|
| | Бемипарин (Цибор®) | Эноксапарин | НФГ |
| МНО | 1,06±0,04 | 1,06±0,02 | 0,97±0,18 |
| Фибриноген, г/л | 3,0±0,4 | 2,7±0,2 | 2,32±0,5 |
| АЧТВ, с | 42,1±3,9 | 45,3±4,7 | 34,66±5,1 |
| РФМК | 5,1±0,4 | 5,2±0,1 | 5,6±0,2 |

| Показатель | Препарат | | |
|-----------------|--------------------|-------------|-----------|
| | Бемипарин (Цибор®) | Эноксапарин | НФГ |
| МНО | 1,03±0,02 | 1,069±0,04 | 0,98±0,09 |
| Фибриноген, г/л | 3,0±0,2 | 2,78± 0,3 | 2,6±0,65 |
| АЧТВ, с | 49,4±3,5 | 50,4± 4,9 | 33,77±4,2 |
| РФМК | 2,1±0,4 | 4,9 ± 0,3 | 5,6±0,5 |

Рис. 1. Динамика АЧТВ на фоне бемипарина (Цибор®), эноксапарина и НФГ

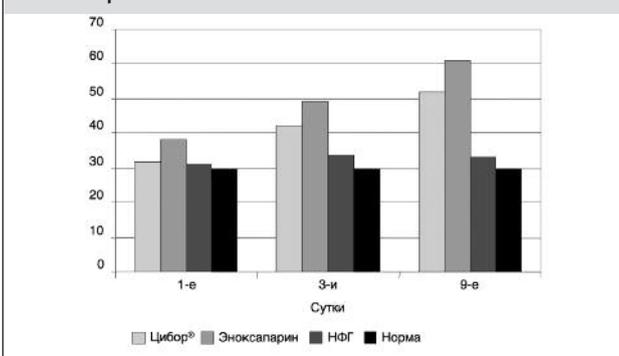


Рис.4. РФМК на фоне бемипарина (Цибор®) и эноксапарина

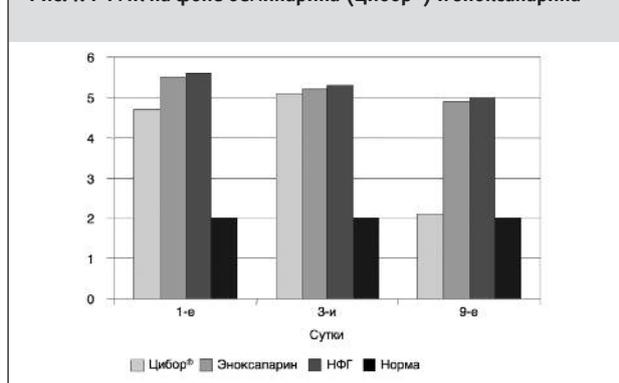


Рис. 2. Динамика фибриногена при введении бемипарина (Цибор®), эноксапарина и НФГ

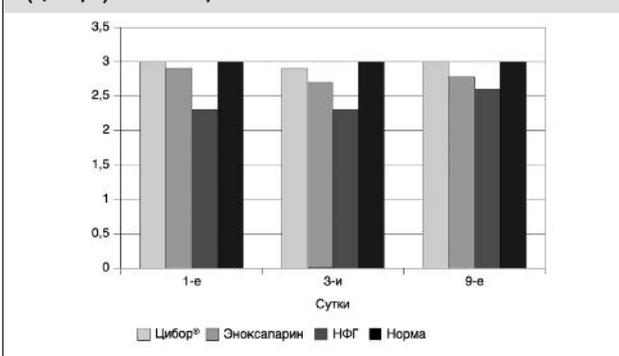
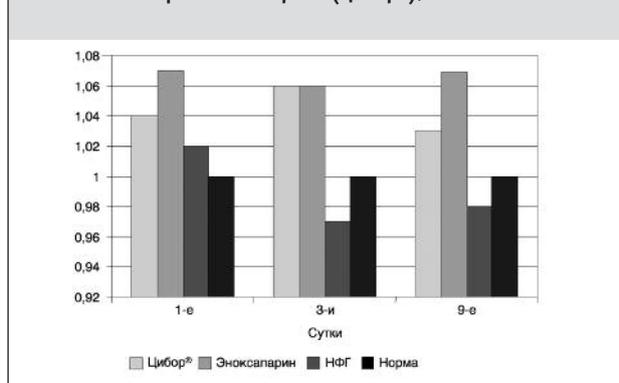


Рис 3. МНО на фоне бемипарина (Цибор®), Клексана и НФГ



эндопротезирование тазобедренного сустава, при проведении тромбопрофилактики препаратом Цибор® операционная кровопотеря составляет в среднем 500 мл, в то время как при применении НФГ операционная кровопотеря – 610 мл. В послеоперационном периоде кровопотеря составляет 350 мл (в группе получавших Цибор®) и 380 мл (в группе нефракционированного гепарина). Количество массивных кровотечений, связанных с операцией в группе, получавших Цибор® достоверно меньше и составляет 1,4%, а в группе, использования НФГ – 4%.

Анализ затрат при тромбопрофилактике препаратом Цибор® показал, что применение его в качестве лекарственного профилактического средства 1-й линии эффективнее и выгоднее по сравнению с эноксапарином. Применение препарата Цибор® у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава, позволило отменить 6-недельный период послеоперационной профилактики, что было обязательным при применении эноксапарина [11].

Цель работы: провести оценку эффективности и безопасности препарата Цибор® (бемипарин) по сравнению с эноксапарином и нефракционированным гепарином (НФГ) у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Материал и методы

Проведено открытое исследование у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет, массой тела 60–90 кг, которым проведена операция по односторонней полной замене тазобедренного сустава по поводу коксартроза. Анестезия спинально-эпидуральная. Первая группа: 40 пациентов получали бемипарин (Цибор®), вторая группа: 40 пациентов получали эноксапарин, третья группа: 40 пациентов получали нефракционированный гепарин (НФГ). Всем пациентам проведены: УЗИ вен н.конечностей до операции и на 9–10-й день послеоперационного периода (перед выпиской из стационара), оценивалась интраоперационная и послеоперационная кровопотеря по содержанию

операционного отсоса и дренажей из послеоперационной раны, а также взвешиванием салфеток и операционного белья; определялись МНО, АЧТВ, фибриноген, РФМК до операции, в 1-е, 3-и и 9-е сутки после операции; проводилась консультация невролога, КТ позвоночника и спинного мозга в случае нарушений движений после операции (подозрение на развитие спинальной гематомы); Эхо-КГ до операции и на 9-й день после операции; общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови до операции и в 1-е, 3-и, и 9-е сутки после операции.

В 1-й группе бемипарин (Цибор®) назначали по 3500 ЕД за 12 ч до операции и через 8–10 ч после операции, затем 9 дней (до выписки из отделения) 1 раз в сутки под кожу живота.

Во 2-й группе эноксапарин назначали в дозе 40 мг за 12 ч до операции и через 8–10 ч после операции, затем 9–12 дней (до выписки из отделения) 1 раз в сутки под кожу живота также по 40 мг.

В 3-й группе НФГ назначали по 5 тыс МЕ п/к за 6 ч до операции и через 12 ч после операции, затем 9–12 дней (до выписки из отделения) 3 раза в сутки под кожу живота по 5 тыс. МЕ.

Результаты исследования

В 1-й и 2-й группах каких-либо ВТЭ осложнений не было. В 3-й группе имели место 3 ТЭО: дистальный тромбоз глубоких вен оперированной конечности у одного пациента и у одного больного проксимальный тромбоз глубоких вен нижней конечности и неталая ТЭЛА (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 3 следует, что в 3-й группе интраоперационная кровопотеря была больше примерно на 200 мл, чем в 1-й и 2-й группах. Послеоперационная кровопотеря в 3-й группе была достоверно больше почти на 400 мл, чем в 1-й группе у пациентов, принимавших бемипарин и на 150–200 мл больше чем во 2-й группе, где пациенты принимали эноксапарин.

В 1-й группе гематом в области операции не отмечено, в то время как у пациентов 2-й и 3-й групп гематомы в области послеоперационной раны отмечены в 7–12,5%.

Данных о развитии спинальных гематом не было ни в одной из групп.

Из данных, представленных в табл. 4, следует, что все показатели коагулограммы: МНО, фибриноген, АЧТВ во всех 3-х группах находились в пределах нормальных значений. Показатель РФМК, маркер тромбинемии, во 2-й и 3-й группах повысился, что соответствует тенденции к гиперкоагуляции.

К 3-м суткам послеоперационного периода имеет место повышение РФМК во всех 3-х группах и повышение АЧТВ в 1-й и 2-й группах. Можно предположить, что идет процесс гиперкоагуляции, компенсированной антикоагулянтной активностью в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе антикоагулянтная активность менее выражена, в связи с этим имеет место опасность тромбообразования (табл. 5).

К 9–10-м суткам послеоперационного периода АЧТВ остается повышенной по сравнению с нормальными (исходными) показателями примерно в 1,5 раза. В группе НФГ АЧТВ соответствует норме, но с учетом повышенных значений РФМК, можно предположить повышенную гемокоагуляционную активность и возможность тромбообразования.

В 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группой к 9–10-м суткам послеоперационного периода происходила нормализация показателей РФМК (табл. 6, рис. 1–4), то есть, уменьшался процесс гипертромбинемии, гиперкоагуляции.

Выводы

1. В 1-й группе у пациентов, получавших Цибор® (бемипарин) для тромбопрофилактики отмечается менее выраженная интраоперационная и послеоперационная кровопотеря по сравнению со 2-й группой, где тромбопрофилактика проводилась эноксапарином и особенно по сравнению с 3-й группой, где вводили НФГ.
2. У пациентов, которым назначался Цибор® (бемипарин), быстрее происходила нормализация показателей коагулограммы, в частности, РФМК.
3. Применение препарата Цибор® (бемипарина) позволяет провести эффективную, максимально безопасную и адекватную профилактику ВТЭО.

Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьев Т.Б. Венозный тромбоземболизм: лечение и профилактика. Consilium Medicum. Хирургия. 2005; 7: 1.
2. Дзяк Г.В., Клигуненко Е.Н., Снисарь В.И. Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии. М.: Медпресс-информ. 2005.
3. Загородний Н.В. Профилактика тромбоземболических осложнений у ортопедических больных при эндопротезировании крупных суставов. Материалы городского симпозиума «Профилактика тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии». М.: 2003; 34.
4. Кондратьева Т.Б., Макаров В.А. Применение гепаринов в клинической практике. С Интернет сайта Intelabs: Copyright Русский медицинский журнал. 2006–2007.
5. Яковлев В.Б. Тромбоземболия легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика. Рус. Мед. Журн. 1998; 6: 16.
6. Bergqvist D. et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. Br.J.Surg. 1986; 73 (3): 204–8.
7. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. J. Chest. 2004; 126: 338S–400S.
8. Gonzalez M.J. Clinical experience with bempiparin and new research lines. Program Review of the Venous Thromboembolic Disease. 2007; 262–341.
9. Futterman L., Lemberg L. A silent killer-often preventable. Amer. J.Crit. Care. 2004; 13: 5: 431–436.
10. Hidalgo M. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery. Hernia. 2000; 4: 242–247.
11. Honorato J. et al. Pharmacoeconomic analysis of bempiparin and enoxaparin as prophylaxis for venous thromboembolism in total knee replacement surgery. Pharmacoeconomics. 2004; 22 (13): 885–894.
12. Kakkar W. et al. A comparative double-blind, randomized trial of a new second generation LMWH (bempiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bempiparin Assessment group. Tromb. Haemost. 2000; 83 (4): 523–529.
13. Kim V., Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. Emerg. Med. Clin. North. Amer. 2001; 19: 4: 839–859.
14. Lassen M.R., Borris L.C., Nacov R.L. Use of the low molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 726–730.
15. Llau J. V. Anesthesia and surgical prophylaxis of VTE. Program Review of the Venous Thromboembolic Disease. 2007; 212–234.
16. Navarro-Quilis A. et al. Efficacy and safety of bempiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. J. Thromb. Haemost. 2003; 1: 425–432.
17. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. J. Thromb. Haemost. 2000; 83: 657–660.
18. Planes A. Review on bempiparin sodium – a new second generation low-molecular-weight heparin-and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 1551–61.
19. White R.H. et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. J. Thromb. Haemost. 2005; 93: 298–305.

\\ Вейновские Чтения

9-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

15-16

ФЕВРАЛЯ
2013 г.

Новое место проведения –
Холидей Инн Сокольники

Москва, ул. Русаковская, 24

vein.paininfo.ru vc@paininfo.ru