

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ГРУДИ МАЛЫМИ ДОЗАМИ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА

П.А. Иванов, Е.И. Бялик, Е.В. Клычникова, М.Н. Семенова, Е.И. Сергеева, Н.А. Набатчикова
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH STANDARD HEPARIN IN CHEST TRAUMA PATIENTS

P.A. Ivanov, E.I. Byalik, E.V. Klychnikova, M.N. Semenova, E.I. Sergeeva, N.A. Nabatchikova

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Health Department of Moscow, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Сочетание закрытой травмы груди с факторами риска, обусловленными исходным состоянием больного вынуждают отнести часть этих пострадавших к группе высокого риска, требующей лекарственной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Ретроспективный анализ историй болезни 262 больных с закрытой травмой груди, получавших малые дозы нефракционированного гепарина (НФГ), продемонстрировал нестабильность антикоагулянтного эффекта. Поэтому возникла необходимость провести расширенное исследование показателей гемостазиограммы у 15 больных. В процессе исследования мы установили, что малые дозы нефракционированного гепарина не оказали влияния на динамику показателей гемостазиограммы. В то же время превышение анти-Ха-активности гепарина терапевтического диапазона значений у 60% обследованных пострадавших свидетельствовало о наличии высокого риска развития кровотечения, а низкая активность гепарина у 33% больных говорила об отсутствии какого-либо антикоагулянтного эффекта. Нефракционированный гепарин в малых дозах у пострадавших с закрытой травмой груди не соответствует основным требованиям лекарственной профилактики ВТЭО — эффективности и безопасности.

Ключевые слова:

закрытая травмы груди, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, нефракционированный гепарин.

ABSTRACT

Thromboprophylaxis in patients with chest trauma associated with traditional risk factors, correlated with risk of venous thromboembolism (VTE), proven to be necessary. A retrospective analysis of 262 cases showed, that anticoagulation result was not successful. We performed a prospective investigation, included 15 patients, received low dose of unfractionated heparin. We found out, that anti- Xa activity of unfractionated heparin is higher than therapeutic level in 60% and lower than prophylactic level in 33%. Low dose of unfractionated heparin is not effective and safe method of prophylaxis of venous thromboembolism in chest trauma patients.

Keywords:

chest trauma, thromboprophylaxis, unfractionated heparin.

АТ III — антитромбин III
АЧТВ — активированное частичное тромбластиновое время
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
ЗТГ — закрытая травма груди
МНО — международное нормализованное отношение

НМГ — низкомолекулярные гепарины
НФГ — нефракционированный гепарин
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ — ультразвуковое исследование

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остается одной из трех главных причин гибели пострадавших, выживших в 1-е сут после травмы [1]. Без применения тромбопрофилактики при политравме частота развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей достигает 50–80% случаев, из них в 2–10% осложняется ТЭЛА [2, 3–6]. У пациентов с закрытой травмой груди (ЗТГ) мгновенная бессимптомная ТЭЛА отмечена в 0,5%, ранняя ТЭЛА с клиническими проявлениями — в 0,7%, поздняя — в 1% случаев [7]. Закономерен вопрос о необходимости профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пострадавших с ЗТГ. В 8-й редакции

рекомендаций Американской коллегии торакальных хирургов 2008 г. пострадавших с закрытой травмой только одной системы органов без ортопедической патологии авторы относят к группе среднего риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и рекомендуют проводить лекарственную профилактику низкомолекулярными гепаринами (НМГ). При угрозе риска развития кровотечения предлагают применять только механические меры, направленные на восстановление функции мышечной помпы нижних конечностей [1]. В Российской Федерации больных с ЗТГ относят к группе низкого риска [приказ

МЗ РФ № 233]. Однако сочетание ЗТГ с факторами риска, обусловленными исходным состоянием больного (висцеральные злокачественные новообразования, химиотерапия, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе, варикозное расширение вен, паралич нижних конечностей, гнойная инфекция, тромбофилии, сахарный диабет, ожирение, прием эстрогенов, послеродовой период менее 6 недель, иммобилизация больного более 4 дней, возраст старше 45 лет, сердечная или легочная недостаточность II стадии и выше), вынуждают отнести часть этих пострадавших к группе высокого риска, требующей лекарственной профилактики ВТЭО [8]. У пострадавших группы высокого риска для профилактики тромбоэмболических осложнений применяют нефракционированный гепарин (НФГ) в малых дозах (не более 15 000 МЕ) или НМГ в профилактической дозе. Для длительной профилактики используют антагонисты витамина К [9, 10]. В то же время известно, что НФГ значительно уступает по эффективности НМГ, не влияет на частоту тромбоэмболии, а увеличение дозы НФГ (более 15 000 МЕ) повышает риск развития геморрагических осложнений в 3–5 раз [1–4, 8].

Целью данного исследования было определить целесообразность лекарственной профилактики ВТЭО малыми дозами НФГ у пострадавших с ЗТГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения этого вопроса нами был произведен ретроспективный анализ историй болезни 262 пострадавших с ЗТГ, находившихся на лечении в отделении сочетанной и множественной травмы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2010 г. Закрытая травма груди у 229 (87,3%) больных сопровождалась осложнениями (пневмотораксом, гемотораксом, гидротораксом, гемоплевритом). У 33 пострадавших (12,7%) плевральных осложнений выявлено не было. Возраст больных варьировал от 16 до 90 лет. Мужчин было 220 (84%), женщин — 42 (16%). Преобладающими механизмами травмы становилось избиение и падение на твердый предмет. У 197 пострадавших (75,2%) с ЗТГ, относившихся к группе высокого риска, проводили профилактику ВТЭО при помощи малых доз НФГ (5000 ед. трижды в сутки) как наиболее доступного прямого антикоагулянта. Мониторинг состояния системы гемостаза состоял в определении следующих показателей: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбина по Квику, международного

нормализованного отношения (МНО). У 15 больных дополнительно исследовали уровень антитромбина III (АТIII), количество тромбоцитов 1 раз в 5 сут, анти-Ха-активность гепарина перед введением очередной дозы гепарина, а также АЧТВ и анти-Ха-активность гепарина через 1 ч после введения НФГ. Рентгенографию грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральной полости осуществляли 1 раз в 2–3 сут. Ультразвуковое триплексное ангиосканирование вен нижних конечностей производили на 3-и–4-е сут от момента поступления с целью исключения тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пролеченных больных с ЗТГ (*n*=197) 3 пострадавших (1,5%) погибли от ТЭЛА. В 6 случаях (3%) было отмечено увеличение объема гемоторакса до 800–1000 мл на 3-и–4-е сутки от начала введения НФГ, а у 2 больных (1%) развилось внутривидеальное кровотечение, потребовавшее торакотомии. Подобные результаты становились следствием нестабильности антикоагулянтного действия малых доз НФГ у этой категории больных. Для выявления причины нестабильности антикоагулянтного эффекта возникла необходимость провести расширенное исследование показателей гемостазиограммы у 15 больных.

Мониторинг динамики показателей системы гемостаза показал, что гепарининдуцированной тромбоцитопении и изменений в гемостазиограмме не наблюдалось (таблица). Однако при определении анти-Ха-активности гепарина у 15 больных через 1 ч после введения у 9 пострадавших (60%) этот показатель значительно превышал верхнюю границу терапевтического диапазона (более 1), через 4 ч — оставался в пределах терапевтического диапазона у 4 больных, а у остальных 10 — продолжал превышать терапевтический диапазон. У 5 больных (33,5%) через 1 ч после введения анти-Ха-активность гепарина не достигала границы профилактического диапазона. Только в 2 наблюдениях анти-Ха-активность гепарина была в пределах профилактического диапазона значений (рис. 1 и рис. 2), что было подтверждено клиническими наблюдениями.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целях развития системы стандартизации в здравоохранении Российской Федерации и управления качеством медицинской помощи издан приказ в 2003 г.

Таблица

Динамика показателей системы гемостаза у пострадавших с закрытой травмой груди на фоне применения нефракционированного гепарина

| Показатели системы гемостаза | Референтные значения | Динамика показателей системы гемостаза у пострадавших с ЗТГ (<i>n</i> =15) | | | | |
|--|----------------------|---|-----------------------------------|-----------|--|------------|
| | | 1-е сут | Через 1 ч после инъекции гепарина | 2-е сут | | 5-е сут |
| АЧТВ (сек) | 26,0–36,0 | 31,02±3,4 | 31,8±2,64 | 31,5±2,22 | | 32,02±4,1 |
| МНО | 0,8–1,2 | 0,95±0,067 | 0,9±0,06 | 1,0±0,038 | | 0,9±0,06 |
| Протромбин по Квику (%) | 70,0–130,0 | 107,3±11,53 | 119,1±9,9 | 119,1±7,8 | | 108,3±7,8 |
| Фибриноген (г/л) | 1,8–3,50 | 3,5±0,9 | 4,9±1,02 | – | | 4,3±1,46 |
| АТIII (%) | 75–125 | 95,8±14,5 | – | – | | 105,3±9,2 |
| Количество тромбоцитов (×10 ⁹ /л) | 180,0–320,0 | 291,0±69,7 | – | – | | 313,2±77,1 |

Примечания: АТIII – антитромбин III; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЗТГ – закрытая травма груди; МНО – международное нормализованное отношение

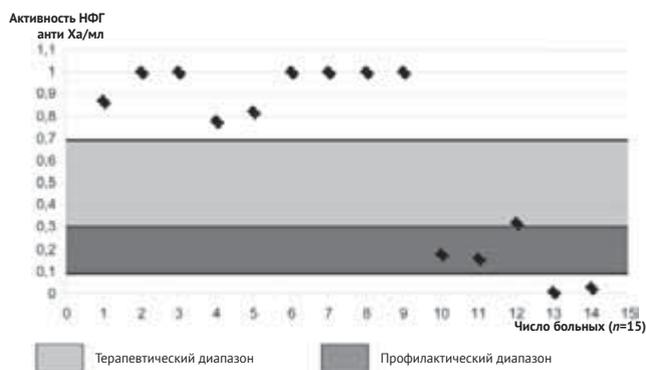


Рис. 1. Распределение анти-Ха-активности НФГ (нефракционированного гепарина) у пострадавших с закрытой травмой груди через 1 ч после введения.

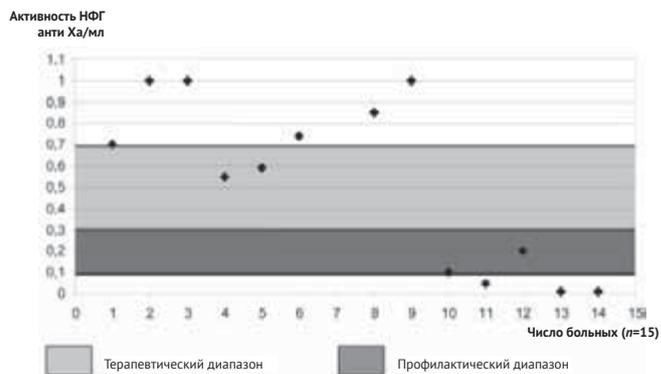


Рис. 2. Распределение анти-Ха-активности НФГ (нефракционированного гепарина) у пострадавших с закрытой травмой груди через 4 ч после введения.

№ 233 Министерства здравоохранения Российской Федерации об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и других инвазивных вмешательствах». В данном нормативном документе для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных высокого риска определены следующие лекарственные средства: НФГ в малых дозах (не более 15 000 ед), НМГ в профилактической дозе, рекомендованной фирмой-производителем, а также антагонисты витамина К (варфарин) в индивидуально подобранной дозировке. Особенности варфарина: длительный подбор дозы (5–10 сут на фоне гепарина), узкое терапевтическое окно, высокий риск развития кровотечений и большая длительность действия после отмены, делают применение этого препарата невозможным у пострадавших с ЗТГ. В процессе исследования мы выявили, что малые дозы НФГ не оказали влияния на динамику показателей гемостазиограммы. В то же время превышение активности гепарина терапевтического диапазона значений у 60% обследованных пострадавших свидетельствовало о наличии высокого риска развития кровотечения, а низкая активность гепарина у 33% больных говорила об отсутствии какого-либо антикоагулянтного эффекта, что доказывает наличие непредсказуемости действия малых доз НФГ. Смерть 3 больных с ЗТГ от ТЭЛА на фоне профилактики НФГ свидетельствует, что препарат в малых дозах не соответствует требованию эффективности. Однако необходимость профилактики ВТЭО у этой группы пострадавших оказалась очевидной.

После применения малых доз НФГ были получены увеличение гемоторакса у 6 больных (3%) и внутриплевральное кровотечение, потребовавшее торакотомии у 2 пациентов (1%). Таким образом, мы пришли к заключению, что этот препарат не отвечает требованию безопасности. Риск развития кровотечения превышает 2%. Поэтому, по нашему мнению, профилактику ВТЭО у пострадавших с ЗТГ следует проводить при помощи НМГ, обладающего предсказуемым антикоагулянтным ответом. В случае высокого риска развития кровотечения целесообразно использовать механические меры профилактики ВТЭО, направленные на улучшение работы мышечной помпы нижних конечностей.

Клинический пример № 1.

В отделении сочетанной и множественной травмы находился на лечении больной К., 84 лет, в течение 5 дней

с диагнозом: «Закрытая травма груди. Перелом 8-го, 9-го ребер слева, 7-го, 8-го ребер справа с повреждением легкого. Правосторонний пневмогидроторакс, тканевая эмфизема. Рак поперечно-ободочной кишки, состояние после наложения колостомы. Ишемическая болезнь сердца». При поступлении больному была произведена рентгенография грудной клетки, выявлен пневмогидроторакс. Учитывая данные анамнеза для исключения свободной жидкости в брюшной полости, определения объема гидроторакса выполнено УЗИ. Для исключения тромбоза вен нижних конечностей больному было произведено ультразвуковое ангиосканирование. Данных о тромбозе глубоких вен (ТГВ) не было получено. По поводу правостороннего пневмогидроторакса больному выполнено дренирование плевральной полости. Пациент относился к группе высокого риска, поэтому ему проводили медикаментозную профилактику ВТЭО при помощи НФГ. На 4-е сут на контрольной рентгенограмме грудной клетки жидкости и газа в плевральной полости обнаружено не было, плевральный дренаж удален. Показатели гемостазиограммы в динамике находились в пределах референтных значений. Малые дозы НФГ оказались неэффективными, и у больного на 5-е сут развился тромбоз вен нижних конечностей, ТЭЛА, инфаркты нижней доли правого легкого. Смерть наступила от сердечно-легочной недостаточности.

Клинический пример № 2.

Больной С., 86 лет, находился в НИИ СП им. Н.В.Склифосовского с диагнозом: «ЗТГ. Перелом 5-го, 6-го, 7-го, 8-го ребер слева. Левосторонний минимальный пневмоторакс. Ишемическая болезнь сердца. Постоянная форма мерцательной аритмии. Артериальная гипертензия III ст». При поступлении на рентгенограмме грудной клетки и при УЗИ свободной жидкости в плевральной полости выявлено не было. При ультразвуковом ангиосканировании данных о наличии ТГВ не получено. Наличие у больного тромбофилического состояния, обусловленного сопутствующим заболеванием и возрастом пациента, служило показанием к назначению медикаментозной профилактики ВТЭО с первых суток после травмы. Противопоказаний для назначения антикоагулянтов у больного не было. При контрольной рентгенографии грудной клетки и УЗИ плевральной полости в динамике на 5-е сут было отмечено появление свободной жидкости в плевральной полости. На фоне инъекций малых доз НФГ показатели гемостазиограммы, количество тромбоцитов, мочевины и креатинина сыворотки крови оставались в пределах референтных значений. Однако на 14-е сут от начала лечения было

отмечено резкое ухудшение состояния, гипотония. У больного развилось вторичное внутриплевральное кровотечение, потребовавшее выполнения торакотомии с прошиванием межреберных артерий. Объем гемоторакса составил 2500 мл (из них сгустков 350 мл). Также на 14-е сут в раннем послеоперационном периоде у больного развился острый инфаркт миокарда переднеперегородочной области. На фоне антибактериальной терапии послеоперационная рана зажила первично. На 28-е сутки от момента травмы больной был выписан.

Развитие клинически значимого кровотечения подтверждает, что малые дозы НФГ не отвечают принципу безопасности у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах : отраслевой стандарт : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 233 от 09.06.2003.
2. *Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – Suppl. 3. – P. 338S–400S.
3. *Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al.* Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. – 2008. – Vol. 133, N 6S. – P. 381S–453S.
4. *Heit J.A.* Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management // *Semin. Thromb. Haemost.* – 2002, – Suppl. 2. – P. 3–13.
5. *Montgomery K.D., Geerts W.H., Potter H.G., Helfet D.L.* Thromboembolic complications in patients with pelvic trauma // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1996. – Vol. 329. – P. 68–87.
6. *Nathens A.B., McMurray M.K., Cuschieri J.* The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient // *J. Trauma*. – 2007. – Vol. 62, N 3. – P. 557–562.
7. *Samama Ch.M., Samama M.M.* Prevention of venous thromboembolism: Congress of European Society of Anesthesiology. – Amsterdam, 1999. – P. 39–43.
8. *Spencer Netto F., Tien H, Ng J., et al.* Pulmonary emboli after blunt trauma: Timing, clinical characteristics and natural history // *Injury*. – 2012. – Vol. 43, N 9. – P. 1502–1506.
9. *Замятин Н.М.* Профилактика и лечение ТЭО у больных в критических состояниях // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2008. – № 4. – С. 53–60.
10. *Гавриленко А.В.* Периоперационное применение прямых антикоагулянтов при артериальных реконструктивных операциях // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2008. – № 4. – С. 60–65.

Поступила 26.04.2012

Контактная информация:

Семенова Мария Николаевна,

к.м.н., научный сотрудник отделения
сочетанной и множественной травмы
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы
e-mail: mnsem@mail.ru