

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Гонтаренко В.Н., Сапелкин С.В., Титова М.И., Марынич А.А.

*Институт хирургии им. А.В. Вишневского*

### PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN RECONSTRUCTIVE VASCULAR SURGERY USING LOW-MOLECULAR HEPARINS

V.N. Gontarenko, S.V. Sapelkin, M.I. Titova, A.A. Marynich

Основным методом профилактики тромботических осложнений при реконструктивных сосудистых операциях является использование гепарина [1], так как во время операции происходит активация свертывающей системы крови, и при отсутствии гепаринизации пациента наблюдается высокая частота тромбозов [2,3]. Нефракционированный гепарин (НФГ или стандартный гепарин) используется интраоперационно в сосудистой хирургии обычно в период пережатия сосудов и при наложении межсосудистых анастомозов, а также в послеоперационном периоде для предотвращения развития тромбоза шунтов.

Гепарин был открыт в 1916 году J. McLean – учеником известного американского ученого проф. W. Howell [4,5]. Подробно свойства гепарина были описаны в 1918 г. Howell и Holt [6]. Первое применение гепарина в сосудистой реконструктивной хирургии с целью профилактики интраоперационных и послеоперационных тромбозов было начато в 1940 г. Пионером в этой области был Gordon Murray из Торонто. Он показал, что применение гепарина может препятствовать тромбообразованию во время выполнения операции на сосудах и оказывает хороший эффект в отношении развития как артериальных так и венозных тромбозов. [7].

История открытия низкомолекулярных гепаринов (НМГ) относится к 70-ым годам XX века. В 1978 г. была запатентована новая фракция гепарина, получившая название СУ 216. Так появился первый гепарин с низким молекулярным весом (в среднем 4500 Дальтон вместо 15000 Дальтон – молекулярного веса стандартного гепарина). В 1985 г. было получено официальное разрешение по допуску новой фракции гепарина с низким молекулярным весом (nadroparine calcium), получившего название «Фраксипарин», к применению в качестве лекарственного препарата для профилактики тромбообразования. Первые лабораторные и экспериментальные исследования различных молекулярных фракций гепарина показали, что применение НМГ с целью профилактики тромботических осложнений, возможно, будет эффективнее и с меньшим риском геморрагических осложнений по сравнению с НФГ [8, 9, 10, 11].

Использование НМГ к настоящему времени нашло широкое распространение при профилактике и лечении венозных тромбозов в общей хирургии, ортопедии, при лечении инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии [12, 13, 14, 15, 16]. Однако в мировой литературе имеются единичные публикации о применении НМГ в интраоперационном периоде при реконструктивных сосудистых операциях на артериях с целью профилактики развития тромбозов [2, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Авторы отмечают не меньшую эффективность НМГ по сравнению с НФГ, а ряд исследований указывает на снижение частоты интра- и послеоперационных тромботических и геморрагических осложнений при применении НМГ при реконструктивных операциях на артериальном русле [18, 21, 23].

Одно из самых крупных исследований, посвященных вопросу применения НМГ в интраоперационном периоде, было проведено в Швеции с 2000 по 2002 гг. [23]. Исследование было открытым, проспективным и рандомизированным, в нем участвовало одновременно 20 хирургических клиник, и было включено 849 пациентов.

Пациенты получали Эноксапарин в дозе 40 мг (4000 анти-Ха МЕ) внутривенно или НФГ в дозе 5000 МЕ во время оперативного вмешательства в/в в период перед пережатием сосудов. НМГ и НФГ также использовали для местного промывания сосудов.

В протокол исследования были включены пациенты с критической ишемией нижних конечностей (n=464), перемежающейся хромотой (n=201), аневризмами брюшной аорты (n=118), аневризмами других артерий (n=43) и другими поражениями артериальных сосудов (n=35).

Шунтирующие операции на артериальных сосудах были выполнены у 684 пациентов, тромбэндартерэктомии у 119, тромбэктомии у 16 и у 110 пациентов были выполнены другие различные варианты реконструктивных операций на сосудах.

Перед операцией определялись параметры коагулограммы (АЧТВ и МНО), а также количество тромбоцитов. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) измерялся предоперационно и в послеоперационном периоде.

Объем интраоперационной кровопотери в группе использования НМГ в дозе 4000 анти-Ха МЕ в среднем составил 350 мл, в группе использования НФГ в дозе 5000 ЕД кровопотеря была выше и в среднем составила 425 мл, что статистически было достоверным ( $P=0,02$ ).

Непосредственные результаты реконструктивных операций на сосудах были оценены как «удовлетворительные» в 91% случаев при использовании НМГ и в 87% в группе применения НФГ. В интраоперационном периоде тромбозы были зарегистрированы у 3 пациентов в каждой группе.

Повторные экстренные операции в течение первых 24 часов послеоперационного периода были предприняты у 62 пациентов с тромбозом реконструированного сегмента ( $n=26$ ) и при возникшем кровотечении ( $n=36$ ). При этом статистически достоверных различий между двумя группами не было получено. При наблюдении в течение 30 дней послеоперационного периода у 90,8% пациентов при использовании НМГ и у 91% при применении НФГ реконструкции были проходимы на основании клинических наблюдений и ультразвуковой диагностики. Тромбозы между 2 и 30 днем послеоперационного периода возникли у 9,2% пациентов в группе использования НМГ и у 9,1% пациентов в группе применения НФГ ( $p=0,95$ ). Очевидной гепарин-индуцируемой тромбоцитопении при применении НМГ и НФГ в указанных дозах не было выявлено у исследуемых групп пациентов. Данное исследование показало, что применение НМГ в интраоперационном периоде (Эноксапарин в дозе 40 мг) также эффективно для профилактики тромботических осложнений в реконструктивной сосудистой хирургии как и применение НФГ в дозе 5000 ЕД, однако при использовании НМГ отмечается уменьшение интраоперационной кровопотери, что особенно важно при выполнении «больших» артериальных реконструкций.

В другом открытом рандомизированном мультицентровом исследовании проведена оценка применения НМГ и НФГ в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периодах у 201 пациента с дистальными реконструкциями, выполненными под наркозом [21, 24, 25]. Непосредственно перед пережатием артерий пациентам внутривенно болюсно вводили либо НМГ (эноксапарин 75 анти-Ха МЕ/кг,  $n = 100$ ) либо НФГ (50 МЕ/кг,  $n=101$ ). Интраоперационно аутовенозные трансплантаты и синтетические протезы промывались раствором с эноксапарином, содержащим 25000 анти-Ха МЕ либо НФГ (25000 МЕ) в 250 мл физиологического раствора. Последующее лечение состояло из подкожного введения эноксапарина 75 анти-Ха МЕ/кг или НФГ 150 МЕ/кг через 8 часов после внутривенного болюсного введения гепарина во время операции, затем НМГ и НФГ вводили пациентам подкожно каждые 12 часов в течение 10 дней послеоперационного периода. Прходимость шунта контролировалась в течение  $10 \pm 2$  дней клинически и/или по данным ангиографии. Анализ показал, что тромбоз шунтов произошел у 30 пациентов

из 199 наблюдений, а именно в 8 (8%) случаях в группе при использовании эноксапарина и в 22 (22%) случаях в группе применения НФГ по вышеуказанной схеме. Среди 131 пациента, которым проводилась ангиография до 12 дня послеоперационного периода, у 12 (9,1%) развился тромбоз шунта – из них у 4-х (6%) в группе с применением эноксапарина и у 8 (12,5%) в группе с использованием НФГ. Геморрагические осложнения были отмечены у 12 пациентов в каждой группе исследования.

В проспективном исследовании при протезировании брюшного отдела аорты по поводу аневризматического ее поражения и окклюзии аорто-подвздошного сегмента анализировался антикоагулянтный эффект применения Дальтепарина в дозировке 10000 анти-Ха МЕ в зависимости от способов и времени введения препарата в период оперативного вмешательства [20]. В данное исследование было включено 16 пациентов (12 мужчин и 4 женщины), средний возраст которых составил 69,5 лет (47–81). НМГ применялся в 3-х вариантах: первый вариант – Дальтепарин вводился в/в за 2 мин. до этапа пережатия аорты; второй вариант – интрааортально сразу перед пережатием аорты; третий вариант – интрааортально сразу после пережатия аорты.

У одного пациента образовалась послеоперационная гематома, потребовавшая в последующем оперативного лечения. У одного пациента в течение 12 часов после операции развилась острая ишемия обеих нижних конечностей. Данный пациент был оперирован по поводу аневризмы инфраренального отдела аорты. На экстренной операции были обнаружены атероматозные массы без образования тромбов, выполнена эмболектomia. Значимой разницы между исследуемыми группами в интраоперационной кровопотере не было обнаружено.

Другое проспективное исследование было направлено на изучение фармакокинетики НМГ и НФГ при интраоперационном применении препаратов у пациентов, которым было выполнено аорто-бедренное бифуркационное шунтирование (АББШ) [19]. Пациентов распределили на 2 группы: 1) группа с использованием НМГ (Дальтепарин 90 анти-Ха МЕ/кг); 2) группа пациентов, которым применялся НФГ (80 МЕ/кг). Гепарин вводился внутривенно болюсно за 3 мин. до пережатия аорты. Активность гепарина измеряли перед введением гепарина, через 5, 20, 35, 50, 65, 80, 95 и 110 минут после внутривенного введения. Уровень анти-Ха активности в группе применения НМГ был менее изменчивым за время наблюдения и сохранялся более длительное время. Было отмечено, что анти-Ха активность НМГ невозможно полностью нейтрализовать протамин сульфатом. Уровень интраоперационной кровопотери был сопоставим между двумя группами.

Melissary et al. (1989 г.) обследовали 18 пациентов, которым по поводу окклюзирующего поражения аорто-подвздошного сегмента было проведено аорто-бедренное бифуркационное шунтирование (АББШ). Пациенты были распределены также на 2 группы: 9 пациентам вводили

НМГ (Надропарин) в дозе 10000 анти-Ха МЕ, остальным 9 пациентам – НФГ в дозе 10000 анти-Ха МЕ (анти-Ха активность стандартного гепарина была определена заранее). Гепарин вводился интраоперационно в период пережатия сосудов в дистальный отдел аорты. Перед выполнением кожного разреза, через 7 и 30 минут после введения гепарина, после имплантации протеза (около 1 часа после инъекции гепарина), а также после окончания операции (около 1½ часа после введения препарата) у пациентов исследовался уровень АЧТВ, анти-Ха активности, протеина С и степень агрегации тромбоцитов. Продолжительность операций практически не отличалась в обеих группах. Значение АЧТВ в группе пациентов, которым вводили НМГ, через 7 минут после введения препарата удлинилось на 34 с, к 30 минуте незначительно снижалось, к моменту завершения имплантации протеза превышало исходные показатели на 17,4 с, а к концу операции на 12,5 с, соответственно. В группе пациентов, которым вводили НФГ, значение АЧТВ через 7 минут после введения препарата удлинилось на 46 с, к моменту окончания имплантации протеза превышало исходные показатели на 6,5 с, а к концу операции на 5 с. В группе применения НМГ анти-Ха активность была значительно выше чем в группе с использованием НФГ, и сохранялась более длительный промежуток времени. Уровень протеина С во время операции через 30 мин. после введения НМГ снижался на 11,3%, а в группе применения НФГ на 29%. Агрегационную способность тромбоцитов в группе использования НМГ к 30 минуте интраоперационного введения угнеталась на 54%, а в группе применения НФГ через тот же промежуток времени на 22,6%. Результаты данного исследования показали, что применение НМГ (Надропарина) в интраоперационном периоде с целью профилактики тромботических осложнений при аорто-бедренных реконструкциях более эффективно по сравнению с НФГ. При применении НМГ происходит более плавное и длительное удлинение АЧТВ, в меньшей степени снижается уровень протеина С, более чем в два раза по сравнению с НФГ угнетается агрегационная активность тромбоцитов, что особенно важно при образовании артериальных (белых) тромбов.

Исследование, проведенное Gottlieb A. et al. (1996 г.), было направлено на изучение эффективности интраоперационного применения Эноксапарина при выполнении каротидной эндалтерэктомии у пожилых пациентов, которые в анамнезе перенесли множество сосудистых реконструкций и длительное время до этого получали НФГ, на фоне приема которого у них отмечалось развитие аутоиммунной тромбоцитопении, подтвержденной иммунологическими тестами. Следует отметить, что данные тесты, проведенные с НМГ, во всех случаях показали иммунологическую совместимость препарата. Эноксапарин у данных пациентов вводился внутривенно за 5 мин. до пережатия сонных артерий в дозировке от 0,8 до 1,4 мг/кг, у всех пациентов не было отмечено геморрагических и тромботических осложнений. Данное

исследование показывает, что НМГ могут применяться в интраоперационном периоде у пациентов при каротидной хирургии, и применение НМГ с целью профилактики интраоперационных тромботических осложнений показано при аутоиммунной тромбоцитопении в анамнезе, вызванной приемом НФГ.

Из отечественных работ следует отметить исследование, проведенное на базе НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН [17]. Была проведена оценка системы гемостаза в периоперационном периоде у пациентов с окклюзирующими и аневризматическими поражениями аорты и ее ветвей, а также определена целесообразность использования НМГ (Надропарина) для профилактики тромбогеморрагических осложнений.

230 пациентов оперированы по поводу окклюзирующих поражений аорты и ее ветвей и 70 пациентов по поводу аневризматического поражения брюшного отдела аорты. Для оценки различных методов антикоагуляционной терапии во время операции из общей группы было обследовано 68 пациентов. Первую группу составили 33 пациента, которым во время операции за 5 минут перед пережатием магистральных артерий внутривенно вводили НФГ в дозе 5000 МЕ, далее НФГ вводился подкожно в течение первых двух суток послеоперационного периода в дозе 2500–5000 МЕ каждые 6–4 часа, в зависимости от показателей системы гемостаза. В группу применения НФГ были включены пациенты с различными вариантами поражения аорты и ее ветвей: 7 пациентов с поражением брахиоцефальных артерий, 3 с окклюзией брюшного отдела аорты, 9 с окклюзирующим поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента, 7 пациентов с поражением артерий дистального русла нижних конечностей и 8 пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты. Вторую группу составили 35 пациентов, которым за 5 минут до пережатия магистральных артерий вводили НМГ (надропарин) в дозе 2850 анти-Ха МЕ (при массе тела 75–90 кг) или 5700 анти-Ха МЕ (при массе тела свыше 90 кг). В послеоперационном периоде продолжали введение НМГ по 2850–5700 анти-Ха МЕ (0,3–0,6 мл) каждые 12 часов подкожно в течение 5–7 дней. Группа применения НМГ была разделена на 2 подгруппы: в первом случае препарат вводился внутривенно (17 пациентов), во втором случае НМГ вводился внутриаартериально (18 пациентов). В группу применения НМГ были включены пациенты со следующими вариантами поражения аорты и ее ветвей: 3 пациента с окклюзией брюшной аорты, 9 с поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента, 10 с поражением артерий дистального русла нижних конечностей, 8 пациентов с поражением брахиоцефальных артерий и 5 пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты. Анализ материала показал, что наиболее выраженные изменения в системе гемостаза имеются у пациентов с атеросклеротическим поражением бедренно-подколенного сегмента, и данная группа пациентов наиболее опасна в отношении развития интра- и послеоперационных тромботических осложнений. При ис-

пользовании НМГ не происходило потребления факторов противосвертывающей системы в отличие от ситуации с применением НФГ. Применение НМГ обеспечивало надежный адекватный антикоагулянтный эффект. Следует отметить, что внутриартериальный способ введения НМГ привел к более плавному удлинению АСТ-теста, чем внутривенный способ введения. Данное обстоятельство может способствовать снижению риска возникновения геморрагических осложнений во время операции. Однако для обоснования данного предположения необходимы дополнительные исследования.

Авторы пришли к выводам, что применение НМГ (Надропарин в дозе 0,3–0,6 мл) возможно при окклюзирующих поражениях аорты и ее ветвей. Применение НМГ целесообразно для профилактики тромбозов в интра- и ближайшем послеоперационном периодах у пациентов с поражением артерий дистального русла нижних конечностей, как у наиболее тромбоопасной группы больных. Учитывая отсутствие потребления факторов противосвертывающей системы при применении НМГ, более длительный период действия в организме человека, использование препаратов данной группы наиболее патогенетически оправдано с целью профилактики интра- и послеоперационных тромбозов в группе пациентов с атеросклеротическим поражением бедренно-подколенного и особенно подколенно-берцового сегментов.

#### Литература

1. Bishop G, Pratschner T, Kail M, Mittlböck M, Turkof E, Puig S, Polterauer P, Kretschmer G. Anticoagulants, antiaggregants or nothing following carotid endarterectomy? *Eur J Vasc Surg* 1993 Jul; 7(4): 364–9.
2. Swedenborg J, Nydahl S, Egberg N. Related Articles, Low molecular mass heparin instead of unfractionated heparin during infrainguinal bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Jan; 11(1): 59–64.
3. Samama CM, Thiry D, Elalamy I, Diaby M, Guillochon JJ, Kieffer E, Coriat P. Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology*. 2001 Jan; 94(1): 74–8.
4. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am. J. Physiol.* 41: 250, 1916.
5. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation* 19: 75, 1959.
6. Howell WH, and Holt E. Two new factors in blood coagulation-heparin and pro-antithrombin. *Am. J. Physiol.* 47: 328, 1918.
7. Murray G. Heparin in surgical treatment of blood vessels. *Arch Surg* 1940; 40: 307.
8. Lane DA, MacGregor IR, Michalsky R, Kakkar VV. Anticoagulant activities of four unfractionated and fractionated heparins. *Thromb Res* 1978; 12: 257–271.
9. Anderson L-O, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GEC. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9: 575–583.
10. Barrowcliffe TW, Johnson EA, Eggleton CA, Kembell-Cook G, Thomas DP. Anticoagulant activities of high and low molecular weight heparin fraction. *Br J Haematol* 1979; 41: 573–583.
11. Holmer E, Kurachi K, Soderstrom G. The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem J* 1981; 193: 395–400.
12. Kakkar VV, Murray WJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY2-16) in preventing postoperative venous thromboembolism: a cooperative study. *Br J Surg* 1985; 72: 786–91.
13. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Büller HR, Postel M, Samama M, Vandebroek MD. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ*. 1991 Sep 7; 303(6802): 543–8.
14. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ*. 1992 Oct 17; 305(6859): 913–20.
15. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(7): 447–52.
16. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 7; 292(1): 45–54.
17. Мелкумян А.Л. Патогенетическое обоснование использования фраксипарина в реконструктивной сосудистой хирургии: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000: 126 с.
18. Melissari E, Stringer MD, Kakkar VV. The effect of a bolus injection of unfractionated or low molecular weight heparin during aortobifemoral bypass grafting. *Eur J Vasc Surg*. 1989 Apr; 3(2): 121–6.
19. Kroneman H, Eikelboom BC, Knot EA, de Smit P, Groenland TH, de Maat MP, Van Urk H. Pharmacokinetics of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin during elective aortobifemoral bypass grafting. *J Vasc Surg* 1991 Aug; 14(2): 208–14.
20. Wilson NV, Melissari E, Standfield NJ, Kakkar VV. Intra-operative antithrombotic therapy with low molecular weight heparin in aortic surgery: How should heparin be administered? *Eur J Vasc Surg*. 1991; 5: 565–569.
21. Samama CM, Gigou F, III P. Low-molecular-weight heparin vs. unfractionated heparin in femorodistal reconstructive surgery: a multicenter open randomized study. Enoxart Study Group. *Ann Vasc Surg*. 1995; 9 Suppl: 45–53.
22. Gottlieb A, Tabares AH, Levy P, Sprung J, Kottke-Marchant K, Schoenwald PK. Use of Low Molecular Weight Heparin in Patients with Heparin-induced Thrombocytopenia Undergoing Carotid Endarterectomy. *Anesthesiology* 1996 Sep; 85(3): 678–81.
23. Norgren L; Swedish EnoxVasc Study Group. Can low molecular weight heparin replace unfractionated heparin during peripheral arterial reconstruction? An open label prospective randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 2004 May; 39(5): 977–84.
24. Samama CM, Mouren S, Bridel MP, Combe S, Koskas F, Kieffer E, Viars P. Peri- and postoperative use of low molecular weight heparin in peripheral vascular surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1990; 9(2): 102–5. French.
25. Samama CM, Barre E, Combe S, Dreux S, Kieffer E, Viars P. A pilot study on the use of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) in arterial reconstructive surgery. *Semin Thromb Hemost*. 1991 Oct; 17(4): 367–70.