

Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде

А.В. Бутров, Е.Н. Кондрашенко

Российский университет дружбы народов
Кафедра анестезиологии и реаниматологии,
ГКБ № 64, Москва

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) (иногда используется термин «венозный тромбоэмболизм» – ВТЭ) – понятие, включающее в себя тромбозы глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). ВТЭО занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах [17]. Так, по данным E. Oger (2000), J.A. Heit и соавт. (2001), R.H. White и соавт. (2005) ежегодная частота возникновения ТГВ составляет 90–220 случаев на 100 тыс. населения [19]. При этом ТГВ занимает третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [5]. В США от ТЭЛА – одного из наиболее тяжёлых последствий ТГВ – как непосредственной причины смерти погибает около 200 тыс. человек в год [13].

По данным Т.Б. Кондратьевой (2007), в России и странах СНГ также отмечается неуклонный рост числа больных заболеваниями, сопровождающимися тромбозами и эмболиями [4].

В общей структуре смертности среди госпитальных пациентов ТЭЛА составляет от 7,2 до 10 %. L. Futterman и L. Lemberg (2004) отмечают, что ТГВ и ТЭЛА являются причиной 250 тыс. госпитализаций в США ежегодно [9].

ТГВ часто протекает бессимптомно, а диагностические критерии весьма ограничены. Согласно данным, которые приводят И.Н. Бокарев и др.(2005), не более 20 % пациентов, погибших от ТЭЛА, имели клиническую картину ТГВ, и лишь 10 % венозных тромбозов имеют какие-либо клинические проявления. Таким образом, во многих случаях, когда ТЭЛА является непосредственной причиной смерти, предшествующий тромбоз не диагностируется ни клинически, ни лабораторно, ни с помощью инструментальных методов исследования и оказывается находкой на аутопсии. В связи с этим, особое значение приобретает выявление предрасполагающих факторов и факторов риска тромбообразования.

ТГВ обычно развивается в зонах с низким или нарушенным кровотоком. Венозный застой (стаз) предрасполагает к развитию венозного тромбоза за счёт локальной концентрации активированных

Таблица 1. Факторы риска ВТЭО у хирургических пациентов	
Степень риска	Факторы, связанные с состоянием пациента и операций
Низкая	Малая хирургия у пациентов < 40 лет без гиперкоагуляционного синдрома (ГКС)
Средняя	Хирургическая операция у пациентов < 40 лет при наличии ГКС Хирургическая операция у пациента 40–60 лет без ГКС
Высокая	Хирургическая операция у пациента > 60 лет Хирургическая операция у пациента 40–60 лет с дополнительными факторами риска (ВТЭ в анамнезе, онкология, тромбофилии)
Очень высокая	Хирургическая операция у пациентов > 40 лет с несколькими факторами риска (онкология, ВТЭ в анамнезе) Ортопедические операции на тазобедренного и коленном суставах или остеосинтез бедра Множественная травма Повреждение спинного мозга

факторов свертывания, нарушения их растворения и клиренса, а также местного истощения ингибиторов свертывания. Нарушение целостности сосудистой стенки, скорее всего, играет менее важную роль в патогенезе венозного тромбоза по сравнению с артериальным, однако дает о себе знать при травме сосудов во время больших оперативных вмешательств, особенно в ортопедической хирургии [5]. Повреждение вен сопровождается отслойкой клеток эндотелия сосуда, что приводит к возникновению контакта между элементами крови и субэндотелием.

Существует необходимость выделения групп пациентов, имеющих повышенный риск развития ВТЭ. Знание специфических факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболии является основой для проведения их адекватной профилактики.

В хирургической практике было предложено несколько моделей оценки риска ВТЭ. В таблице 1 представлена классификация факторов риска ВТЭ, предложенная 7-й конференцией – консенсусом специалистов по лечению заболеваний органов грудной клетки (АССР) [7].

В таблице 2 представлены данные D. Bergqvist и соавт. (1986) по распространенности ВТЭ у хирургических пациентов различных категорий.

Любое заболевание, приводящее к длительной иммобилизации, может способствовать формированию венозного тромбоза, что, скорее всего, является результатом венозного стаза. Принято считать, что риск развития ВТЭ наиболее высок у пациентов после больших ортопедических операций, таких как протезирование тазобедренного или коленного суставов, поскольку, помимо послеоперационной иммобилизации, манипуляции на нижних конечностях, смещения и перекрыты вен во время операции приводят к достаточно массивным повреждениям стенок сосудов и замедлению кровотока. По сути, больной, перенесший крупную ортопедическую операцию, имеет полностью сформированную триаду Вирхова (застой крови, повышение активности свертывающей системы и

Таблица 2. Случаи тромбоза глубоких вен после различных хирургических операций	
Операция	Тромбоз глубоких вен, %
Грыжесечение	13
Трансуретральная резекция предстательной железы	12
Нейрохирургия	18
Гинекология	19
Хирургия живота	23
Урология	41
Ортопедия тазобедренного сустава	56
Перелом бедра	62
Ортопедия коленного сустава	76

повреждение стенки сосудов), что и обуславливает необходимость наиболее агрессивного профилактического подхода [3].

Тип анестезии (местная или общая анестезия) также играет важную роль. S.T. Woolson (1996) отметил, что ТГВ при проведении эндопротезирования крупных суставов под эндотрахеальной анестезией встречался в 11 %, а при использовании эпидуральной анестезии – в 4 % случаев.

Современные методы профилактики ВТЭ подразделяют на: механические и физические, медикаментозные, анестезиологические и хирургические. Все методы профилактики дополняют друг друга, но не исключают.

Механические и физические методы профилактики включают: эластическое бинтование и градуированную компрессию, перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей.

Анестезиологические и хирургические методы профилактики – применение регионарной анестезии, адекватность анестезии, поддержание гемодинамики и реологических свойств крови, сокращение продолжительности операции, соблюдение правил работы со жгутом, кровосберегающие хирургические приёмы, тщательный гемостаз.

При имеющемся тромбозе глубоких вен – установка кава-фильтров. Съёмные кава-фильтры устанавливают при угрозе отрыва флоттирующего тромба (как правило, сроком на 2 нед.), а постоянные – при отсутствии ответа на антикоагулянты, при наличии абсолютных противопоказаний со стороны пациента к их применению, а также по некоторым другим специальным показаниям, например при рецидивировании тромбоэмболии [7]. Кава-фильтры, таким образом, обеспечивают эндоваскулярную профилактику при возникновении опасности ТЭЛА.

Медикаментозная профилактика. Для проведения медикаментозной профилактики ТГВ и ТЭЛА используются препараты нескольких групп лекарственных препаратов, обладающих антикоагулянтной активностью: прямые (гепариновые) антикоагулянты, селективные ингибиторы Ха-фактора, прямые ингибиторы тромбина, непрямые «оральные» антикоагулянты, препараты, улучшающие реологические свойства крови, венотоники. Рассмотрим более подробно прямые антикоагулянты.

Нефракционированный гепарин. Механизм действия нефракционированного гепарина (НФГ) состоит в следующем: он усиливает эффект антитромбина – III (АТ III) – естественного антикоагулянта, инактивирующего факторы Па, IХа и Ха и обеспе-

чивает подавление активности факторов V и VIII под действием тромбина.

Антикоагуляционный эффект НФГ является труднопредсказуемым и зависит от целого ряда факторов, таких как количество АТ III, возраст, пол, масса тела пациента, функциональное состояние почек и др. Подобная вариабельность обусловлена тем, что гепарин способен связываться с различными белками плазмы, уровень продукции которых может варьировать в широких пределах как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях.

Было показано, что подкожное введение НФГ в низких дозах с профилактической целью достаточно эффективно и не требует проведения интенсивного мониторинга лабораторных показателей. Однако у некоторых пациентов из группы высокого риска НФГ должен назначаться в дозах, обеспечивающих достижение терапевтического уровня активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) – по меньшей мере, в 1,5 раза от контрольного уровня, и тогда его необходимо мониторировать.

При всей эффективности НФГ следует признать, что, к сожалению, он не лишен целого ряда побочных реакций, некоторые из которых могут существенно повлиять на состояние пациента и на исход основного заболевания. Примерно у 3 % пациентов, получающих НФГ, развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения, которая может ухудшить прогноз венозного или артериального тромбоза. Проблема усугубляется ещё и тем, что данная реакция является иммунноопосредованной, и поэтому риск её развития никак не связан с количеством вводимого НФГ [2]. Длительное применение НФГ может сопровождаться и развитием остеопороза: значительное снижение костной плотности отмечалось у 30 % больных, получающих длительную терапию НФГ, а переломы позвоночника – у 2–3 % пациентов [10].

Низкомолекулярные гепарины. Низкомолекулярные гепарины (НМГ), так же как и НФГ, являются катализаторами антитромбина III. Однако благодаря уменьшению количества мукополисахаридных цепей и, соответственно, уменьшению молекулярной массы молекулы их антитромботическое действие более селективно и потому более предсказуемо, чем у НФГ и, главным образом, заключается в инактивации фактора Ха. В меньшей степени НМГ влияют на фактор Па, что уменьшает риск выраженных кровотечений, которые, в принципе, могут возникать на фоне любой антитромботической те-

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА.

Антикоагулянты, гепарин и его производные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

Абсорбция: после подкожного введения бемипарин-натрий быстро всасывается, биодоступность составляет 96 %. Максимальная анти-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 $0,34 \pm 0,08$ и $0,45 \pm 0,07$ МЕ анти-Ха/мл соответственно. Анти-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная анти-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 $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ и $2,03 \pm 0,25$ МЕ анти-Ха/мл соответственно. Анти-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10000 и 12500 МЕ.

Элиминация: при введении бемипарина-натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат на-

Цибор 2500, Цибор 3500 (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)

Бемипарин-натрий

Раствор для подкожного введения

значают 1 раз в сутки.

В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина-натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выделение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях.
- Профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства).
- Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска.
- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

Разделы: Способ применения и дозы, Фармакологическое действие, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

рапии. НМГ не связываются с эндотелием и обладают меньшей способностью связываться с белками плазмы. Это обуславливает большую биодоступность, значительное увеличение времени полувыведения и стабильный дозозависимый ответ при подкожном введении. Таким образом, НМГ характеризуются более предсказуемым антикоагулянтным ответом по сравнению с НФГ и не требуют проведения строгого лабораторного мониторинга при назначении в терапевтических дозах [2]. При применении НМГ частота развития гепарининдуцированной тромбоцитопении значительно меньше по сравнению с НФГ; кроме того, применение НМГ ассоциируется с гораздо меньшим риском остеопороза по сравнению с НФГ [10].

В последние годы препараты из группы НМГ являются препаратами выбора не только для профилактики, но и для лечения тромбоэмболических осложнений [2].

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке присутствует около десятка различных НМГ. Все они являются производными стандартного гепарина и обладают сходным антикоагулянтным действием, хотя все НМГ имеют значительные индивидуальные различия на молекулярном уровне [6].

Недавно рекомендован к клиническому применению препарат Бемипарин (ЦИБОР) который относится ко второму поколению НМГ, использующийся для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде у пациентов, имеющих средний, высокий или очень высокий тромбоэмболический риск. По этому препарату проведено несколько мультицентровых, рандомизированных, двойных-слепых клинических исследований в 2000–2004 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 Циборм и в сравнении с эноксапаринном или НФГ. Цибор применялся в дозе 2500 IU (0,2 мл) при среднем риске ВТЭО и в дозе 3500 IU (0,2 мл) при высоком риске.

Проведенные исследования показали более высокую эффективность Цибора, т. к. он имеет самый низкий молекулярный вес – 3600 D, по сравнению с другими НМГ, молекулярный вес которых составляет 4500–6000 D. При применении Цибора отмечалось достоверное снижение количества случаев ТГВ и ТЭЛА по сравнению с пациентами, принимавшими эноксапарин. Количество всех тромбоэмболических осложнений после тотального эндопротезирования коленного сустава сократилось с 36,9 (при использовании эноксапарина) до 32,1 % (при использовании Цибора), количество случаев тромбоза глубоких вен, в т. ч. явившихся причиной ТЭЛА, снизилось с 5,4 (группа эноксапарина) до 1,8 % (группа Цибора) [18].

Время полувыведения у Цибора превышает этот показатель у других НМГ и составляет соответственно 198–294/90–180 мин. В связи с этим, у Цибора отмечена пролонгированная фармакокинетическая активность, что позволяет назначать его один раз в день.

Самое значительное преимущество Цибора имеет по соотношению анти Ха/Па (антитромботическая активность/антикоагуляционная активность), которая равна 8 : 1, а у эноксапарина, надропарина, дальепарина и гепарина соответственно составляет 3,8 : 1; 3,6 : 1; 2,7 : 1; 1 : 1 [15]. Это свойство даёт препарату способность активировать и поддерживать антитромботический эффект и в то же время снижать риск геморрагических осложнений. Исследования W. Kakkar и соавт. (2000) показали,

что у больных, которым проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, при проведении тромбопрофилактики Циборм операционная кровопотеря составляет, в среднем, 500 мл, в то время как при применении НФГ операционная кровопотеря – 610 мл [12]. В послеоперационном периоде кровопотеря составляет 350 мл (в группе Цибора) и 380 мл (в группе нефракционированного гепарина). Количество массивных кровотечений, связанных с операцией в группе, принимавших Цибор достоверно меньше и составляет 3,4 %, а в группе использования НФГ – 4 %.

Анализ затрат при тромбопрофилактике Циборм показал, что применение его в качестве лекарственного профилактического средства 1-й линии эффективнее и выгоднее по сравнению с эноксапаринном. [11].

Таким образом, к клиническому использованию предлагается препарат ЦИБОР – НМГ второго поколения, который имеет ряд преимуществ. Применение Цибора позволяет провести более эффективную, безопасную и адекватную профилактику ВТЭО.

Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьев Т.Б. Венозный тромбоэмболизм: 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. Москва, Медпресс-информ. 2005.
3. Загородний Н.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений у ортопедических больных при эндопротезировании крупных суставов. Материалы городского симпозиума «Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии». Москва. 2003; 34.
4. Кондратьева Т.Б., Макаров В.А. Применение гепаринов в клинической практике. С Интернет сайта Intel Labs: Copyright Русский медицинский журнал 2006–2007.
5. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия 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: 204–208.
7. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. // J Chest. 2004; 126: 338S–400S.
8. Gonzalez M. J. Clinical experience with bemiparin 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 bemiparin 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 (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin 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 lowmolecular-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 bemiparin 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 bemiparin sodium – a new second generation low-molecular-weight heparin-and its applications in venous thromboembolism // Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 1551–1561.
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.