УДК 616-089.22-005.6

ЗУБКОВ В.И., ТХОРЕВСКИЙ А.В., ЛАЗАРЧУК Н.Д.

Главный военный клинический медицинский центр ГКВГ МО Украины, кафедра реанимации и анестезиологии, г. Киев

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ В ТРАВМАТОЛОГИИ

Резюме. В лечении больных с тяжелыми травмами опорно-двигательного аппарата одной из важных проблем является профилактика тромбоэмболических осложнений. В работе показано, что применение Цибора® на фоне адекватной регионарной анестезии позволяет провести более эффективную, безопасную и адекватную профилактику тромбоэмболических осложнений.

Введение

Одной из важных проблем в лечении больных с тяжелыми травмами опорно-двигательного аппарата является профилактика тромбоэмболических осложнений, из которых наиболее часто встречаются тромбозы вен нижних конечностей и тромбозы легочной артерии (ТЭЛА). По данным метаанализов, риск тромбоэмболических осложнений при травмах и ортопедических операциях колеблется в пределах от 40 до 60 %. По данным Geerts и соавт. [1], без проведения адекватной профилактики тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей развился у 42–57 %, а ТЭЛА — у 0,9–28 % пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. В травматолого-ортопедических отделениях стационара летальность, обусловленная развитием ТЭЛА, составляет 17,6–25 % всех смертельных исходов.

При крупных ортопедических операциях имеет место полностью сформированная триада Вирхова (застой крови, повышение активности свертывающей системы и повреждение стенки сосудов), что и обуславливает необходимость тромбопрофилактики [3].

Тип анестезии (местная или общая) 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.

Применение регионарной анестезии, адекватность анестезии, поддержание гемодинамики и реологических свойств крови, сокращение продолжительности операции, тщательный гемостаз, соблюдение правил работы со жгутом, кровесберегающие хирургические приемы на фоне применения нефракционированного (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) являются лучшими методами профилактики.

При всей эффективности НФГ следует отметить, что он не лишен целого ряда побочных реакций, некоторые из них могут существенно повлиять на состояние пациента и на исход основного заболевания. Определенные проблемы связывают с проведением эпидуральной и спинальной анестезии у пациентов, получающих НМГ с целью тромбопрофилактики. В то же время на протяжении последних 10–12 лет, когда НМГ стали широко использоваться в Европе, не было отмечено увеличения числа эпидуральных гематом у пациентов, оперированных в условиях нейроаксиальной анестезии.

Примерно у 3 % пациентов, получающих НФГ, развивается гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которая может ухудшить прогноз венозного или артериального тромбоза [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 [8]. Однако благодаря уменьшению молекулярной массы (ММ) их антитромботическое действие более селективно и потому более предсказуемо. При применении НМГ гепарин-индуцированная тромбоцитопения развивается значительно реже по сравнению с НФГ; кроме того, применение НМГ ассоциируется с гораздо меньшим риском остеопороза по сравнению с НФГ [8, 10].

В последние годы препараты из группы НМГ являются препаратами выбора не только для первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, но и для их лечения, а также с успехом применяются для вторичной тромбопрофилактики [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 и имеют значительные индивидуальные различия на молекулярном уровне (табл. 1) [6, 10].

Среди НМГ наибольшего внимания заслуживает бемипарин, имеющий наилучший фармакологический профиль среди НМГ: самый низкий молекулярный вес — 3600 Дальтон, самое высокое соотношение анти-Ха-/анти-Па-факторной активности — 8 : 1. В сравнительных исследованиях [9, 10] показаны наивысшая анти-Ха-факторная активность бемипарина среди НМГ, минимальное влияние на тромбиновое время, т.е. бемипарин (препарат Цибор®) сочетает в себе высокий антитромботический эффект с минимальным риском кровотечений. Привлекательной особенностью бемипарина является возможность введения эффективной дозы через 6 часов после операции, что позволяет уменьшить риск повышенной кровоточивости во время операции [6, 10].

Целью нашей работы был выбор оптимального метода тромбопрофилактики в клинике травматологии Главного военного клинического центра, оценка эффективности и безопасности послеоперационного старта фармакологической тромбопрофилактики в сравнении с традиционным дооперационным.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 55 пациентов, оперированных по поводу переломов костей нижних конечностей или деформирующего остеоартроза в первом полугодии 2009 года, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин), у которых тромбопрофилактику проводили бемипарином (препаратом Цибор®) в дозе 3500 МЕ, первое введение через 6 часов после операции. Во второй группе (35 больных — 21 мужчина и 14 женщин) для профилактики использовали другие низкомолекулярные гепарины — эноксапарин (Клексан®) в дозе 40 мг, надропарин (Фраксипарин®) 0,4–0,6 мл, дальтепарин (Фрагмин®) 5000 МЕ; тромбопрофилактику начинали за 12 часов до оперативного вмешательства.

Проводили комплексное клиничко-лабораторное обследование всех госпитализированных больных: определение содержания общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, билирубина, ионов калия и натрия в сыворотке крови, гемоглобина (Hb), гема-

токрита (Ht), количество лейкоцитов в крови, кислотно-основное состояние артериальной и венозной крови с помощью аппарата «Аstrup ABC-2A», насыщение гемоглобина крови (HbO₂) в капиллярной крови пульсоксиметром «Ютас», коагулограммы унифицированными методами, время свертывания крови по Ли — Уайту, диурез.

Критерии включения: возраст 18–75 лет, плановые оперативные вмешательства по поводу переломов костей нижних конечностей, пациенты без сопутствующих заболеваний или с сопутствующими заболеваниями в стадии стойкой ремиссии.

Критерии исключения: известная аллергия на НМГ, наличие тромбоза нижних конечностей, наличие ТГВ менее 3 месяцев назад, тяжелая печеночная недостаточность, наличие кровотечений в анамнезе и перед операцией.

Обе группы были сопоставимы по возрастному и половому признакам, а также по сопутствующей патологии.

Всем пациентам проводилась стандартная профилактика инфекционных осложнений с применением антибактериальных препаратов.

В качестве анестезиологического пособия для проведения оперативного вмешательства использовалась спинномозговая анестезия.

Противопоказаниями к спинномозговой анестезии были: острая гиповолемия, острая анемия, выраженная дегидратация, неврологические демиелинизирующие заболевания, перенесенный в последние 6 месяцев инфаркт миокарда или стенокардия II–III функционального класса, сепсис и наличие инфекции в месте интратекального введения анестетика.

Показатели гемостаза, при которых пациентам выполняли спинномозговую анестезию:

- протромбиновый индекс (ПТИ) не менее 70 %;
- международное нормализованное отношение не более 1,5;
- активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) не более 50 с;
- количество тромбоцитов: не менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Субарахноидальное пространство в условиях хирургической асептики пунктировали на уровне L₂–L₃, L₃–L₄ в положении пациента на боку. Для пункции использовали иглы Quincke и Pencil point 22G и 25G фирмы Braun. Кожу между остистыми отростками

Таблица 1. Ключевые свойства различных НМГ

НМГ	Средняя ММ, Дальтон	Период полувыведения, ч	Соотношение анти-Ха-/анти-Па-факторной активности
Бемипарин	3600	5,2–5,4	8,0
Дальтепарин	6000	2,3–2,8	1,9–3,2
Эноксапарин	4500	4,0–4,4	3,3–5,3
Надропарин	4300	3,7	2,5–4,3
Ревипарин	4400	2,5–4,0	4,4
Тинзапарин	6500	3,0	1,5–2,5

позвонков анестезировали 1% раствором лидокаина. Спинальное пространство верифицировали по появлению ликвора с помощью аспирационной пробы, после чего медленно за 2–3 минуты вводили 0,5% маркаин (2–3 мл). Перед извлечением спинальной иглы вновь вводили obturating мандрен. Больного осторожно, без резких движений укладывали на операционном столе в горизонтальное положение.

Для профилактики выраженных гемодинамических сдвигов проводили предоперационную гемодилюцию в объеме не менее 800–1200 мл растворов кристаллоидов со скоростью 15–18 мл/мин, 250–500 мл растворов гидроксиэтилкрахмала 6% 200/0,5 (Рефортан® 6%) со скоростью 8–10 мл/мин. Инфузию растворов продолжали и во время оперативного вмешательства.

Подготовка и проведение анестезии осуществлялись на основе стандартов ASA. Премедикация накануне и в день операции была традиционной и включала в себя психологическую подготовку, информированное согласие больного на вид анестезии, медикаментозную подготовку. Вечером накануне операции назначались препараты диазепинового ряда, а утром, за 30–40 минут до опе-

рации, — антигистаминные препараты (димедрол, супрастин) в обычных дозировках в комбинации с промедолом 2% — 1 мл.

Бензодиазепиновые препараты (сибазон, реланиум, седуксен) использовались нами и во время операции для устранения эмоционального дискомфорта (в дозе 0,1–0,15 мг/кг).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст больных составил $63,5 \pm 3,4$ года, разница между мужчинами и женщинами по возрасту статистически недостоверна. Все обследованные больные перенесли оперативные вмешательства на нижних конечностях под спинномозговой анестезии. Виды оперативных вмешательств приведены в табл. 2.

Во время анестезии и в постнаркозном периоде у пациентов обеих групп осложнений не отмечено. В связи с тем что продолжительность операции и травматичность были разными, особое внимание мы уделяли колебаниям значений артериального давления (систолического, диастолического, среднего) и частоты пульса во время операции, анализируя максимальные и минимальные их величины.

Таблица 2. Распределение больных по виду оперативного вмешательства

Диагноз и оперативное вмешательство	Количество наблюдений в группах			
	1-я (n = 20)		2-я (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Открытый перелом шейки бедренной кости	10	50	15	42,8
Эндопротезирование				
Закрытый перелом бедренной кости	6	30	15	42,8
Металлоостеосинтез				
Закрытый перелом костей голени	2	10	3	8,5
Металлоостеосинтез				
Деформирующий артроз коленного сустава	2	10	2	5,9
Мозаичная хондропластика				

Примечание: по характеру выполненных операций группы сопоставимы ($p = 0,285$).

Таблица 3. Средние значения показателей гемодинамики в интраоперационном периоде у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($M \pm m$)

Показатели, единицы измерений		Группы	
		1-я (n = 20)	2-я (n = 35)
Систолическое АД, мм рт.ст.	Макс.	127,1 ± 8,3	123,1 ± 8,3
	Мин.	97,1 ± 9,2	93,5 ± 6,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	Макс.	79,6 ± 8,1	75,6 ± 4,1
	Мин.	64,7 ± 8,1	68,5 ± 4,1
Среднее АД, мм рт.ст.	Макс.	95,4 ± 8,3	91,4 ± 5,7
	Мин.	75,5 ± 8,4	71,5 ± 6,4
ЧСС, уд/мин	Макс.	83,8 ± 8,3	85,6 ± 5,3
	Мин.	64,6 ± 8,1	63,6 ± 4,1

Примечание: показатели в группах статистически не отличались ($p > 0,05$).

Средние значения показателей гемодинамики в операционной представлены в табл. 3.

Анализ показателей, характеризующих состояние гомеостаза больных во время операции и в раннем послеоперационном периоде, позволил нам сделать вывод о том, что использование спинномозговой анестезии с умеренной медикаментозной седацией является достаточно эффективным для защиты больных пожилого и старческого возраста от операционного стресса при оперативных вмешательствах на нижних конечностях.

По данным основных показателей коагулограммы, после инъекции низкомолекулярных гепаринов у всех больных отмечали сдвиг в сторону гипокоагуляции, однако без достоверной разницы, что подтверждает селективность НМГ в отношении влияния на Па-фактор, а преимущественно на Ха-фактор (табл. 4).

Ни в одном из наблюдений в группах больных не отмечалось осложнений геморрагического характера. Таким образом, результаты наших исследований подтверждают имеющиеся данные о том, что интраоперационное повреждение органов и тканей приводит к активации гемостатических механизмов, направленных на остановку кровотечения и репарацию. Однако у пациентов пожилого возраста при сопутствующей патологии операционная травма нарушает баланс между свертывающими и противосвертывающими механизмами, приводя к развитию тромбоэмболических осложнений.

У больных первой группы на фоне применения Цибора® операционная кровопотеря составляла в среднем 342 ± 38 мл, в то время как при применении других низкомолекулярных гепаринов — 480 ± 42 мл. В послеоперационном периоде кровопотеря составляла 150 ± 18 мл (в группе Цибора®) и 180 ± 23 мл (в группе других низкомолекулярных гепаринов). Разница между группами по обоим показателям достоверна ($p < 0,05$). Применение препаратов донорской крови не потребовалось.

Отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей Hb, Ht и количества эритроцитов у пациентов обеих групп в интраоперационном периоде к моменту наибольшей кровопотери, что совпадало со временем начала инфузии коллоидных препаратов и являлось следствием управляемой гемодилюции, причем во 2-й группе изменения были более выраженными и имели достоверную разницу с аналогичными показателями в 1-й группе. К концу первых суток наблюдали стабилизацию показателей красной крови в обеих группах на более низких значениях, однако достоверной разницы с исходными не отмечено (табл. 5).

Не отмечено существенных сдвигов биохимических показателей крови во всех группах исследуемых больных. В общем анализе мочи значимых изменений у больных не выявлено. Симптоматических венозных тромбоэмболических осложнений не отмечено ни в одной из групп.

Анализ затрат при тромбопрофилактике Цибором® показал, что применение его в качестве лекарственного профилактического средства 1-й линии эффективнее и выгоднее по сравнению с другими НМГ за счет послеоперационного старта.

Выводы

1. Оптимальным методом тромбопрофилактики при выполнении ортопедических операций с использованием нейроаксиальной блокады является послеоперационный старт.

2. Послеоперационный старт тромбопрофилактики с применением бемипарина (препарат Цибор®) при выполнении ортопедических оперативных вмешательств является таким же эффективным, как и дооперационный с применением других НМГ, а также способствует снижению интраоперационной кровопотери и кровопотери по дренажам в послеоперационном периоде.

3. Послеоперационный старт тромбопрофилактики снижает риск спинальных гематом при проведении нейроаксиальной блокады.

Таблица 4. Изменения показателей коагулограммы в исследуемых группах ($M \pm m$)

Этапы	Группы	ПТИ, %	АЧТВ, с	Фибриноген, мг/дл	ТВ, с
Исходные данные	1-я	$89,4 \pm 2,0$	$38,6 \pm 1,4$	$345,6 \pm 44,6$	$62,3 \pm 2,0$
	2-я	$89,6 \pm 2,0$	$38,3 \pm 1,4$	$345,8 \pm 44,9$	$65,2 \pm 2,2$
После инъекции	1-я	$83,4 \pm 1,7$	$40,5 \pm 1,6$	$334,9 \pm 40,9$	$59,8 \pm 1,1$
	2-я	$86,3 \pm 2,0$	$38,6 \pm 1,5$	$338,7 \pm 42,6$	$63,1 \pm 2,1$

Таблица 5. Динамика показателей красной крови ($M \pm m$)

Группы	Исходно			Интраоперационно			Конец 1-х суток		
	Hb	Ht	Эр.	Hb	Ht	Эр.	Hb	Ht	Эр.
1-я	$128,0 \pm 3,4$	$35,0 \pm 2,7$	$4,2 \pm 0,3$	$95,0 \pm 5,1^*$	$30,8 \pm 2,2$	$3,1 \pm 0,3$	$110,0 \pm 6,5$	$37,7 \pm 3,2$	$3,5 \pm 0,4$
2-я	$130,0 \pm 3,5$	$43,6 \pm 4,3$	$4,3 \pm 0,4$	$89,0 \pm 5,2^{*,**}$	$27,5 \pm 1,8^{*,**}$	$2,5 \pm 0,2^{*,**}$	$108,0 \pm 6,6$	$33,5 \pm 3,2$	$3,2 \pm 0,3$

Примечания: * — различия между показателями в динамике статистически достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Список літератури

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. — Москва: 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». — Москва, 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. Гужевський І.В., Герасименко С.І., Циба А.М. Частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок після тотального ендопротезування кульшових суглобів при застосуванні низькомолекулярних гепаринів // *Травма.* — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 435-439.
7. 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.
8. 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. — 133. — 381S-453S.
9. Borrell M., Antonijoan R.M., Ortin R. et al. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bemiparin 3,500 IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86, Suppl. — CD3578 (Abstract).
10. Martinez-Gonzales J., Vila L., Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* — 2008. — Vol. 6, № 6. — P. 793-802.

Получено 08.02.11 □

Зубков В.І., Тхоревський А.В., Лазарчук Н.Д.
Головний військовий клінічний медичний центр ГКВГ
МО України, кафедра реанімації й анестезіології,
м. Київ

Zubkov V.I., Tkhorevsky A.V., Lazarchuk N.D.
Main Military Clinical Medical Center of MCMH
of MD of Ukraine, Chair of Reanimation
and Anesthesiology, Kyiv, Ukraine

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ В ТРАВМАТОЛОГІЇ

Резюме. У лікуванні хворих із тяжкими травмами опорно-рухового апарату однією з важливих проблем є профілактика тромбоемболічних ускладнень. У роботі показано, що застосування Цибору® на фоні адекватної регіонарної анестезії дозволяє провести більш ефективну, безпечну й адекватну профілактику тромбоемболічних ускладнень.

CHOICE OF OPTIMAL METHOD OF THROMBOPROPHYLAXIS IN TRAUMATOLOGY

Summary. In the treatment of patients with severe injuries of musculoskeletal system one of the important problems is the prevention of thromboembolic complications. It is shown that the use of Zibor® secondary to adequate regional anesthesia allows to carry out more efficient, safe and adequate prevention of thromboembolic complications.