

А.Е. КАРЕЛОВ, В.М. ХМАРА

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ГЕПАРИНОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ

Профилактика тромбоэмболических осложнений является одной из главных задач в периоперационном периоде. В трех группах пациентов по 12 человек, которым была выполнена операция на позвоночнике под общей анестезией, была проанализирована частота тромбоза вен конечностей, больших экхимозов и кровотечений из послеоперационной раны при разных схемах периоперационной гепаринопрофилактики. Статистически достоверная разница была выявлена при сравнении лишь частоты экхимозов в месте введения антикоагулянта: при введении бемипарина крупные экхимозы встречались реже, чем при введении гепарина и даже эноксипарина. Другие исследуемые события встречались с приблизительно одинаковой частотой до 29-го дня послеоперационного периода в условиях стационарного и амбулаторного применения прямых антикоагулянтов. Таким образом, полученные нами результаты еще раз подтвердили эффективность гепарина и его производных для профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на позвоночнике, а также безопасность такого подхода относительно риска серьезных кровотечений.

Ключевые слова: периоперационная гепаринопрофилактика, гепарин, эноксапарин, бемипарин, операция на позвоночнике.

A.E. KARELOV, V.M. KHMARA

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIFFERENT SCHEMES OF PERIOPERATIVE PROPHYLAXIS WITH HEPARINS IN SPINE SURGERY

To study of effectiveness and safety of different schemes of perioperative prophylaxis against thromboembolism with heparins 36 patients who has been undergone spinal surgery under general anaesthesia were divided into three equal groups. Heparin, enoxaparin, and bempiparin were administrated to patients of h-group, e-group, and b-group, respectively, in routine regimen. Large ecchymosis, thromboembolic events, and bleeding were registered for first 5 postoperative days. Only the former has shown statistically significant differences between h- and b-groups ($p=0.01$). In addition, emergence of large ecchymosis was higher in e-group compared with b-group ($p=0.047$). Thus, our data have suggested effectiveness and safety of different schemes of perioperative prophylaxis with heparins in spine surgery.

Keywords: perioperative prophylaxis, heparin, enoxaparin, bempiparin, spinal surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является одной из главных задач в периоперационном периоде. Столь пристальное внимание к этому вопросу связано с высокой частотой таких осложнений и высокой летальностью в случае развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). По данным Фрамингемского исследования, смертность по причине ТЭЛА составляет 15,6% в структуре всей внутригоспитальной летальности, причем на хирургических больных приходилось 18%, а 82% составили больные с терапевтической

патологией. При жизни диагноз ТЭЛА устанавливается менее чем в 70% наблюдений, а если пациенты погибают быстро, то правильный диагноз определяется лишь у 7%. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии, по данным различных авторов, составляет 40% и более, при массивной тромбоэмболии достигает 70%, а при своевременно начатой терапии колеблется от 2 до 8% [1, 7]. По данным ряда авторов, ТЭЛА является причиной 5% летальных исходов после общехирургических и 23,7% – после ортопедических операций [2].

В настоящее время общепризнанно, что развитие венозных тромбозов и последующей ТЭЛА сопряжено с наличием предрасполагающих факторов. Эти факторы, в свою очередь, должны обеспечивать срабатывание установленных еще во второй половине XIX в. известным немецким патологом Рудольфом Вирховым звеньев патогенеза, к которым относятся замедление кровотока, воспаление сосудистой стенки и гиперкоагуляция. Исследование этой проблемы позволило установить, что ингибирование влияния хотя бы одного из звеньев ведет к снижению частоты тромбозов. Поэтому был предложен комплекс мероприятий, выполнение которых позволило добиться клинически значимого регресса летальности от ТЭЛА.

Современный подход к профилактике венозных тромбозов, ТЭО и ТЭЛА в практической работе состоит в выявлении у пациента предрасполагающих факторов. На основании результатов статистических исследований эти факторы были стратифицированы на три группы в зависимости от вероятности развития тромбозов. Таким образом, каждый из выявленных факторов, ассоциированный с развитием венозного тромбоза и ТЭЛА, отнесен к группе высокого, среднего и малого риска. В зависимости от риска, а также от возраста, переносимости лекарственных средств, сопутствующей патологии применяется та или иная схема профилактики.

Факторы риска венозного тромбоза и ТЭЛА следующие: пожилой возраст, длительная обездвиженность (вследствие пареза конечностей, после травм, в послеоперационном периоде, при частых и продолжительных перелетах в самолетах или поездках в автомобилях и т.д.), онкологические заболевания, травмы (особенно переломы крупных костей), хирургические вмешательства и внутрисосудистые инвазивные манипуляции (подключичный катетер и др.), прием некоторых лекарственных препаратов (заместительная гормональная терапия, использование оральных контрацептивов, химиотерапия), хроническая сердечная или дыхательная недостаточность, беременность и послеродовой период, тромбофилия. Имеются данные о том, что ТЭЛА ассоциируется также с такими проблемами, как ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, курение, сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт). Так, тромбоэмболические осложнения, по данным разных авторов, встречаются у 30–60% больных с инсультами, обусловившими паралич нижних конечностей, у 5–35% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, более чем у 12% лиц с застойной сердечной недостаточностью. Серьезным фактором риска является наличие заболеваний вен нижних конечностей в анамнезе, особенно тромбоза глубоких

вен. Частота ТЭЛА увеличивается с возрастом: средний возраст больных ТЭЛА составляет 62 года, при этом большинство (не менее 65%) пациентов – старше 60 лет, а у больных старше 80 лет ТЭЛА встречается в 8 раз чаще, чем у лиц моложе 50 лет [1, 7].

В настоящее время профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА регламентируется приказом №233 Минздрава России от 09.06.2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» и заключается в следующих мероприятиях:

- Выявление пациентов с высокой степенью риска возникновения ТЭЛА.
- Максимально ранняя активизация больного в послеоперационном периоде: подъем и активная ходьба (однако противопоказана длительная статическая нагрузка в положении стоя, сидя).
- Эластическая компрессия нижних конечностей (бинты эластические или чулки 1 или 2 компрессионного класса). Эластические бинты или чулки используются до операции, во время операции (кроме операций на нижних конечностях) и после операции до выписки из стационара.
- Перемежающаяся пневмокомпрессия (рекомендована к использованию при противопоказаниях к гепаринопрофилактике).
- Применение лекарственных препаратов – антикоагулянтов.

Наиболее практичным профилактическим мероприятием в периоперационном периоде оказалось применение прямых антикоагулянтов. Согласно приказу №233 алгоритм профилактики прямыми антикоагулянтами состоит в назначении нефракционированного гепарина. Его натриевую соль следует назначить в суточной дозе 15000 МЕ, которую уменьшают до 10000 МЕ при массе тела ниже 50 кг. Гепарин вводят под кожу живота с 8-часовым интервалом между инъекциями. Продолжительность профилактической гепаринизации должна быть не менее 3 дней. Продолжительное кровотечение служит абсолютным противопоказанием к назначению антикоагулянтов. Кроме гепарина алгоритм профилактики допускает применение низкомолекулярных гепаринов: дальтепарина, надропарина, эноксапарина. Эти препараты удобны тем, что могут быть введены подкожно 1–2 р/сут.

Несмотря на то, что приказ №233 регламентирует использование нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов первого поколения, следует помнить, что в нашем арсенале сегодня уже есть препарат низкомолекулярных гепаринов второго поколения. Представители этой группы

препаратов активно изучаются в настоящее время, но количество данных об их клиническом применении ограничено.

Бемипарин – это низкомолекулярный гепарин второго поколения. Он обладает самой низкой в своей фармакологической группе молекулярной массой, равной 3600 Да, и самым продолжительным среди низкомолекулярных гепаринов периодом полувыведения (5,3 ч). Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия, как и других гепаринов, связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (на фактор Ха, в меньшей степени – на фактор IIa). Бемипарин вводится 1 р/сут, а его применение, как назначение и других низкомолекулярных гепаринов, не требует мониторинга коагулограммы [6].

В свете вышеизложенного **целью** настоящего исследования является анализ эффективности различных методов профилактики ТЭО в периоперационном периоде у пациентов, перенесших операцию на позвоночнике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 36 пациентов, из которых женщин было 16, мужчин – 19. Возраст пациентов варьировал от 18 до 66 лет. Дизайн исследования – наблюдательный когортный проспективный.

Критерием включения в исследование являлось проведение операции на позвоночнике. Пациентам, вошедшим в исследование, была выполнена транспедикулярная фиксация позвонков в связи с их травматическим разрушением или злокачественным метастатическим поражением.

К критериям исключения относились:

- возраст моложе 18 лет или старше 90 лет;
- масса тела менее 50 кг и более 90 кг;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- непереносимость используемых препаратов;
- невозможность применения гепаринов и/или ингибиторов циклооксигеназы;
- предоперационный хронический прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов;
- уровень гемоглобина ниже 105 г/л перед операцией;
- тромбоцитопения;
- время кровотечения и тромбиновое время ниже референсных значений;
- декомпенсированное состояние пациента, связанное с основным заболеванием или сопутствующей патологией;
- портальная гипертензия;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в т. ч. в анамнезе);

- продленная искусственная вентиляция легких после операции более 3 ч;
- периоперационные осложнения, потребовавшие изменения схемы профилактики ТЭО;
- потребность в катехоламинах в периоперационном периоде;
- трансфузия более трех доз эритроцит-содержащих сред в интраоперационном периоде;
- инфекционные осложнения, развившиеся за период наблюдения.

Оперативное вмешательство выполняли под общей анестезией с использованием пропофола (для индукции в анестезию), севофлюрана (для поддержания анестезии), фентанила, миорелаксантов.

Всем пациентам проводилось переливание 2–3 доз свежезамороженной плазмы и 1–2 доз эритроцит-содержащих сред для поддержания уровня гемоглобина выше 70 г/л, а у лиц с клинически выраженным коронаросклерозом – выше 80 г/л.

Всем пациентам выполнялось тугое эластичное бинтование нижних конечностей утром в день операции. Перемежающаяся пневмокомпрессия ни у кого не применялась. Ранняя мобилизация в исследуемой группе пациентов также не могла быть использована.

В послеоперационном периоде у всех пациентов обезболивание обеспечивали болюсным введением неселективного ингибитора циклооксигеназы кетопрофена по 100 мг 2 р/сут. При необходимости анальгетическую терапию дополняли введением опиоидного агониста трамадола по 100 мг до 3 р/сут и/или парацетамола, который, в отличие от кетопрофена, не влияет на функциональную активность тромбоцитов, в дозе 1000 г до 2 р/сут.

В работе оценивалась действенность различных схем фармакологической профилактики ТЭО, для чего пациенты были разделены на три группы по 12 человек. В Г-группе применяли гепарин по 5000 МЕ 3 р/сут, в Э-группе – эноксапарин по 0,3–0,6 мг 2 р/сут, а в Б-группе – бемипарин по 3500 МЕ 1 р/сут. Препараты вводили подкожно в окологрудинной области. За 12 ч до операции производили инъекцию препарата, и продолжали введение антикоагулянтов через 6–12 ч после окончания операции.

Все пациенты были выписаны из стационара через 14–19 дней после операции, т. е. послеоперационный период протекал без осложнений, которые требовали бы задержки выписки. На амбулаторном этапе все пациенты продолжали введение антикоагулянтов в прежнем режиме (за исключением Г-группы, в которой перешли на 2-кратное введение гепарина) с последующим переходом на 29-й день после хирургического



вмешательства на прием непрямых антикоагулянтов (16 человек) или антиагрегантов (11 человек). Оставшиеся 9 пациентов перестали принимать препараты, действующие на систему гемостаза. На 29–31-й день контролировали состояние пациента по телефону.

При проведении настоящего исследования на протяжении первых 5 сут после операции регистрировали:

- экхимозы в месте введения антикоагулянта площадью более 490 мм²;
- тромбофлебит вен верхних и нижних конечностей, который распознавался как:
 - болезненное уплотнение подкожной вены, обычно с покраснением,
 - или боль в области бедра и/или голени при движении и пальпации, покраснение кожи в той же области, односторонний отек и выявление тромбов при дуплексном сканировании вен;
- эпизоды кровотечения из послеоперационной раны, потребовавшие прошивания кровоточащего сосуда.

Выживаемость, ТЭЛА или клинически проявившееся кровотечение, потребовавшее госпитализации, оценивали на 29-й день после операции.

В таблице 1 представлено распределение пациентов в группах исследования по полу, весу и возрасту.

Обработку полученных результатов производили на персональном компьютере с использованием табличного процессора Excel 2003, входящего в пакет MS Office (Microsoft Inc., США), а также в среде пакета программ для статистической обработки данных Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В связи с малой численностью выборки значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, относящегося к непараметрическим критериям. Достоверность различий принимали при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов по полу, весу и возрасту

	Г-группа	Э-группа	Б-группа
Пол (муж./жен.)	8/4	10/2	10/2
Возраст, лет	60,7 ± 7,3	62,3 ± 10,2	60,6 ± 7,6
Вес, кг	69,4 ± 8,6	67,3 ± 7,7	69,8 ± 9,9

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Исследование выполнено в отделениях клинических баз университета: в больнице Петра Великого Минздрава России, клинической больнице № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, РНИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования не было обнаружено статистически значимой разницы по частоте развития ТЭО в послеоперационном периоде между пациентами различных групп (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. Сравнение частоты развития ТЭО у пациентов различных групп

	Г-группа (n = 12)	Э-группа (n = 12)	Б-группа (n = 12)
Число пациентов с ТЭО	2	0	0

То же наблюдалось при анализе частоты кровотечения из операционной раны после операции (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3. Сравнение частоты развития кровотечений из послеоперационной раны у пациентов различных групп

	Г-группа (n = 12)	Э-группа (n = 12)	Б-группа (n = 12)
Число пациентов с кровотечениями из послеоперационной раны	2	1	0

Единственным параметром, который показал существенную разницу между группами, оказалась частота экхимозов после инъекций антикоагулянта, которые имели площадь больше 490 мм². При сравнении этого показателя между Г- и Б-группами и Г- и Э-группами (табл. 4) было выявлено статистически значимое различие ($p = 0,01$ и $p = 0,047$ соответственно), а при сравнении между Г- и Э-группами достоверной

ТАБЛИЦА 4. Сравнение частоты экхимозов площадью больше 490 мм² у пациентов различных групп

	Г-группа (n = 12)	Э-группа (n = 12)	Б-группа (n = 12)
Число пациентов с экхимозами площадью больше 490 мм ²	12*	8#	1*#

* и # – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

разницы обнаружено не было.

Клинически значимых кровотечений из полых органов, гематом в области внутримышечных инъекций, ТЭЛА и летальных исходов у пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

История применения гепарина для профилактики венозных тромбозов и ТЭЛА началась в 1970-х гг. Как показал Каккар с соавт. [5], этот прием позволил снизить послеоперационную летальность на 57%. Такой впечатляющий результат способствовал быстрому внедрению метода в практическую работу. Сегодня же периоперационная гепаринопрофилактика является рутинным направлением лечебной работы с хирургическими пациентами.

Главной задачей гепаринопрофилактики является борьба с одним из звеньев патогенеза – гиперкоагуляцией. У хирургических пациентов применение антикоагулянтов нередко оказывается единственной возможностью повлиять на ситуацию, поскольку системная воспалительная реакция, связанная с основным и/или сопутствующим заболеванием, в той или иной степени всегда имеет у них место. Кроме того, вынужденная обездвиженность в группе наиболее тяжелых пациентов обуславливает еще и замедление кровотока.

Однако, как неоднократно отмечалось в литературе, применение гепаринов увеличивает частоту серьезных кровотечений [4]. В связи с этим подходить к назначению антикоагулянтов нужно максимально обдуманно и аргументированно. Острота проблемы в значимой мере уменьшилась после появления низкомолекулярных гепаринов, но все равно остается в поле внимания исследователей. Настоящая работа является одной из серии исследований, целью которых стало выявление недостатков и преимуществ каждого из препаратов указанной фармакологической группы при использовании их в различных клинических ситуациях.

У пациентов с заболеваниями позвоночника обычно присутствуют несколько факторов риска развития венозных тромбозов и ТЭЛА. Поэтому схема гепаринопрофилактики должна предусматривать максимальные дозы применяемого препарата. При таких условиях надо учитывать повышающуюся в то же время степень риска послеоперационного кровотечения. Поэтому очевидно, что достижение баланса между выраженностью антикоагулянтного эффекта и силой гемостатического потенциала (без снижения последнего ниже критического уровня) при назначении гепаринов является залогом успешного лечения пациентов, переносящих операции на позвоночнике.

Результаты настоящего исследования полностью согласуются с данными других работ. Так, в одной из работ последнего времени было показано, что низкомолекулярные гепарины имеют преимущества перед гепарином в различных аспектах, а бемипарин превосходит эноксапарин по частоте крупных экхимозов в месте введения антикоагулянтов [3].

Малая выборка настоящей работы не позволяет говорить об исчерпывающем результате исследования. Несомненным остается то, что по-прежнему требуется дальнейшее, все более глубокое изучение свойств антикоагулянтов, применяющихся для периоперационной профилактики таких грозных осложнений, как ТЭЛА.

В заключение следует сказать, что полученные нами результаты еще раз подтвердили эффективность гепарина и его производных для профилактики послеоперационных ТЭО и ТЭЛА при стационарном и амбулаторном режиме применения у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на позвоночнике, а также безопасность такого подхода относительно риска серьезных кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Котельников М.В. Тромбоз легочной артерии (современные подходы к диагностике и лечению). М., 2002. / Kotelnikov MV. Pulmonary embolism (modern approaches to diagnosis and treatment). M., 2002.
2. Макаров О.В., Озолина Л.А., Пархоменко Т.В., Керчелаяева С.Б. Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике. РМЖ, 1998, 1: 28-32. / Makarov OV, Ozolina LA, Parkhomenko TV, Kerschelayeva SB. Prevention of thromboembolic events in obstetric practice. RMJ 1998, 1: 28-32.
3. Abbas MS. Bemiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. Indian J Crit Care Med, 2017, 7: 419-423.
4. Byrne M, Zumberg M. Intentional low-molecular-weight heparin overdose: a case report and review. Blood Coag Fibrinolysis, 2012, 23: 772-774.
5. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. Lancet, 1975, 2(7924): 45-51.
6. Martínez-González J, Vila L, Rodríguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6: 793-802.
7. The Task Force. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. Europ Heart J, 2014, 35: 3033-3080.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

КАРЕЛОВ АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
ХМАРА ВЯЧЕСЛАВ МИХАЙЛОВИЧ – заведующий отделением анестезиологии и реанимации для хирургических пациентов №3 клиники Петра Великого ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия