



Тромбопрофилактика при проведении хирургических вмешательств: в фокусе торакальные операции и нейроаксиальная блокада

В этой статье пойдет речь об особенностях проведения тромбопрофилактики в хирургии, но не в целом, а в отдельных клинических ситуациях – при выполнении торакальных вмешательств и при проведении нейроаксиальной блокады.

Тромбопрофилактика в торакальной хирургии

Доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Сергей Александрович Дубров рассказал об особенностях торакальных операций с точки зрения риска венозного тромбоза и тромбоэмболии, а также о принципах выбора препарата для тромбопрофилактики в торакальной хирургии. Особое внимание он акцентировал на торакальной онкохирургии.



– Хирургическая операция, особенно длительная и/или обширная, а также связанная с ней длительная иммобилизация пациента являются с е р ь е з н ы м и факторами риска

тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ). Эти нозологии ввиду общности патогенеза объединяют общим термином «венозный тромбоз» (ВТЭ). Еще большему повышению риска ВТЭ у пациентов хирургического профиля способствуют инвазивные методы исследования сосудов и установка центрального венозного катетера. Кроме того, у больных, подвергающихся той или иной операции, могут быть и другие факторы риска ВТЭ, не связанные с операцией, – пожилой возраст, врожденная тромбофилия, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, химиотерапия и др. Их наличие существенно повышает вероятность развития ТГВ и ТЭЛА в ходе операции или в послеоперационном периоде.

Особенно высок риск ВТЭ при торакальных операциях, что связано с их некоторыми особенностями: уменьшение объема легких (лоб-, пульмонэктомия); пережатие и травматизация крупных сосудов малого круга кровообращения; применение диатермокоагуляции; вынужденное положение пациента на операционном столе; нередко злокачественный характер основного заболевания; часто немолодой возраст пациента, наличие сопутствующих хронических заболеваний и др.

Основными методами профилактики ВТЭ, в том числе в хирургической практике, являются ранняя активация пациента в послеоперационном периоде, эластичное тугое бинтование нижних конечностей и фармакологические средства. Препаратами выбора для профилактики ВТЭ в торакальной хирургии как в национальных рекомендациях, так и в руководстве Американского колледжа торакальных врачей (АССР) являются

низкомолекулярные гепарины (НМГ). Они характеризуются более выраженной ингибирующей активностью в отношении фактора Ха и более слабой – в отношении фактора Па по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), что повышает их эффективность и безопасность, и в то же время они имеют значительно большую доказательную базу по сравнению с новыми классами антикоагулянтов.

Среди НМГ наиболее оптимальными характеристиками, от которых зависит эффективность, безопасность и удобство применения препарата (молекулярная масса, период полувыведения, соотношение анти-Ха-/анти-Па-факторной активности и др.), обладает бемипарин (Цибор®) – единственный представитель второго поколения этого класса антикоагулянтов (табл.). Наиболее высокая среди НМГ анти-Ха-факторная активность бемипарина, что подтверждено сравнительными исследованиями, а также минимальное влияние на тромбиновое время обеспечивают сочетание высокого антитромботического эффекта с минимальным риском кровотечений.

В торакальной хирургии к группе с очень высоким риском ВТЭ относятся лица со злокачественными новообразованиями легких, так как злокачественный процесс является очень значимым прокоагулянтным фактором. Поэтому тромбопрофилактика является важным методом снижения смертности у пациентов, подвергающихся операциям по поводу рака легких.

Кроме того, результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что гепарин может подавлять опухолевый рост, метастазирование и ангиогенез, а также увеличивать показатели выживаемости. Позже было установлено, что противоопухолевая активность НМГ значительно превышает таковую НФГ. Например, в одной из экспериментальных работ с применением бемипарина было показано, что он в большей степени, чем НФГ, подавляет ангиогенез в культуре опухолевых клеток. Бемипарин эффективно противодействовал как проангиогенным стимулам опухолевых клеток, так и обычным проангиогенным факторам микрососудистого эндотелия. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения бемипарина с целью дополнительного контроля опухолевого прогрессирования, что имеет особое значение для пациентов, оперируемых по поводу рака легких. Дополнительным преимуществом бемипарина по сравнению с другими НМГ является возможность начала тромбопрофилактики не перед операцией, а через 4-6 ч после ее завершения, что позволяет уменьшить риск повышенной кровоточивости во время операции.

Мы провели исследование с целью оценки эффективности и безопасности бемипарина натрия (препарат Цибор®) при оперативных вмешательствах по поводу рака легких. В исследовании приняли участие 58 пациентов, находившихся на хирургическом лечении в Киевской городской клинической больнице № 17 в период с сентября 2009 по апрель 2010 года (79,3% старше 60 лет). У 31 пациента (53,5%) была выполнена лобэктомия, у 11 (19,0%) – билобэктомия, у 16 (27,6%) – пульмонэктомия. Больные с высокой степенью риска ВТЭ (3-4 балла по шкале Caprini) составили 55,2%, с очень высокой (>5 баллов) – 44,8%. Средняя продолжительность операции – 2,9±0,4 ч. В исследование не включались пациенты, интраоперационная кровопотеря у которых превышала предполагаемый объем (400 мл на каждую удаляемую долю). Всем пациентам с целью профилактики ВТЭ вводили Цибор® в дозе 3500 МЕ подкожно 1 раз в сутки: первая доза – через 4-6 ч после окончания операции, курс лечения – не менее 7 дней (до выписки из стационара).

В нашем исследовании не было отмечено ни одного летального случая, а также случаев симптоматического тромбоза поверхностных или глубоких вен нижних конечностей. Общая эффективность применения препарата Цибор® расценена как «высокая» в 98,3% случаев и «умеренная» в 1,7%, а безопасность и переносимость как «хорошие» в 86,2% случаев и «удовлетворительные» в 12,1%. У трех пациентов (5,2%) в местах подкожного введения бемипарина были незначительные экхимозы. В одном случае (1,7%) после первого введения препарата отмечена выраженная экссудация по дренажам плевральной полости в раннем послеоперационном периоде, потребовавшая отмены препарата на сутки. Не было ни одного случая тромбоцитопении. Показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинного времени находились в пределах нормальных физиологических значений в до- и послеоперационном периоде, что подтверждает минимальное влияние бемипарина на фактор Па и его высокую анти-Ха-факторную активность. Уровень фибриногена достоверно ($p > 0,05$) и фибрина достоверно ($p < 0,05$) увеличился в первые сутки послеоперационного периода, постепенно снижаясь к 7-10 суткам. Уровень фибрина достоверно снижался в сравнении с первыми сутками после операции ($p < 0,05$), однако был выше дооперационного показателя.

Проанализировав результаты исследования, мы пришли к заключению, что бемипарин натрия (Цибор®) – безопасный и эффективный препарат для профилактики ВТЭ у больных, оперируемых по поводу

злокачественных опухолей легких с высокой степенью риска ВТЭ. Оптимальным у этой категории пациентов является применение бемипарина в высокой профилактической дозе – 3500 МЕ один раз в сутки.

Нейроаксиальная блокада и тромбопрофилактика

При проведении тромбопрофилактики у пациентов, оперированных под нейроаксиальной анестезией (НАА), существует риск развития опасных осложнений, таких как эпидуральная или спинальная гематома. О том, как минимизировать этот риск, рассказал доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юрий Леонидович Кучин.



– Пациенты, у которых проводятся хирургические вмешательства, подвергаются умеренному или высокому риску ВТЭ, в связи с чем н у ж д а ю т с я в проведении

тромбопрофилактики – немедикаментозной и/или фармакологической, в зависимости от степени риска и наличия противопоказаний. Начало тромбопрофилактики должно быть как можно раньше от момента возникновения риска, и продолжаться она должна до тех пор, пока имеются факторы, повышающие риск тромбоэмболических осложнений. В ряде случаев, когда риск кровотечения превышает риск тромбоза, приходится отказываться от медикаментозной тромбопрофилактики или же проводить ее с некоторыми предосторожностями. Одними из таких клинических ситуаций, когда повышается риск кровотечения, является люмбальная пункция, эпидуральная или спинальная анестезия. Если у пациента отмечается достаточно высокий риск ВТЭ, не следует отказываться от фармакологической тромбопрофилактики, а в большинстве случаев и от выбранного метода анестезии, поскольку доказано, что регионарная анестезия ассоциируется с более низким риском тромбоэмболических осложнений по сравнению с общей анестезией. Исключением являются пациенты с высоким риском кровотечений, например с нарушениями свертываемости крови. Для их выявления обязательно необходим целенаправленный сбор анамнеза (например, петехии, гематомы), так как рутинный лабораторный скрининг не всегда выявляет нарушения коагуляции.

Если, взвесив риск и пользу, врач принимает решение об одновременном проведении у пациента НАА и медикаментозной тромбопрофилактики, то самое важное в данной клинической ситуации обеспечить введение антикоагулянтов (и прием других лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему

крови) в установленні сучасними клінічними рекомендаціями строки. Це забезпечить оптимальну захисту від ВТЭ при низькому ризику геморагічних ускладнень. Так, при виконанні люмбальної пункції і НАА згідно з керівництвом Європейського товариства анестезіології (European Society of Anaesthesiology, ESA, 2010 г.) НМГ в профілактичних дозах слід вводити не пізніше ніж за 12 ч до операції і не раніше ніж через 4 ч після неї, в лікувальних дозах або при двократному використанні в сутки – за 24 ч і через 4 ч відповідно. Для фондапаринукса ці строки становлять 36-42 і 6-12 ч, для ривароксабана – 22-26 і 4-6 ч. Якщо не вдасться утримати вказані проміжки часу, слід розглянути альтернативні методи анестезії. Наприклад, у пацієнтів з високим ризиком тромбозу згідно з рекомендаціями ESA краще відмовитися від НАА і не переривати антикоагулянтну терапію.

В рекомендаціях ESA вказано, що антикоагулянтна терапія підвищує ризик спинальної гематоми після НАА, тому післяопераційний старт тромбопрофілактики може бути переважним, особливо у пацієнтів, які приймають ацетилсалicyлову кислоту. При цьому необхідно зазначити, що для більшості НМГ зареєстровано тільки доопераційний старт тромбопрофілактики, що означає перше введення за 12 ч до операції з наступним введенням через 6 ч після її завершення. Навіть при використанні загальної анестезії багато практикуючих хірургів змушені відмовитися від такої схеми тромбопрофілактики при ряду операційних втручань, при яких доопераційне введення НМГ в строго установленні строки суттєво підвищує кровоточивість в зоні операції, особливо це стосується ортопедических втручань. Оптимальним вибором в таких ситуаціях вважається післяопераційний старт тромбопрофілактики,

тазобедренного суглоба і інших великих ортопедических операціях з метою тромбопрофілактики мають однаковий і найвищий рівень доказовості – ІА. Згідно з протоколом тромбопрофілактики, затвердженому наказом МЗ України № 329 від 15.06.2007 г. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботических ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології», також можливо як до-, так і післяопераційне введення НМГ при великих ортопедических втручаннях (режим вибирається на основі оцінки співвідношення ризику кровотечі і ТЭЛА).

Таким чином, в даний час обговорюється зміщення стратегії початку тромбопрофілактики в сторону післяопераційного періоду, по крайній мірі, в стосунках ортопедических і травматологіческих хірургіческих втручань. Ще раз слід нагадати, що згідно з інструкцією по використанню більшості НМГ при їх призначенні з профілактичною метою слід починати введення за 12 ч до операції. Тільки у одного препарату цього класу – НМГ другого покоління беміпарина – в інструкції по використанню в країнах Європи, в Україні в тому числі, закріплена можливість післяопераційного початку тромбопрофілактики. Тому саме беміпарин сьогодні рекомендують як препарат першого вибору в ситуаціях, коли післяопераційний старт медикаментозної тромбопрофілактики більш переважний.

Ефективність і безпеку такого режиму використання беміпарина з метою профілактики ВТЭ в післяопераційному періоді підтверджено рядом досліджень. Так, на одному з симпозиумів 91-ї щорічної зустрічі Італійського товариства ортопедії і травматології (SIOT), проведеної в 2006 г. в Римі, були представлені наступні дані стосовно ефективності і безпеки різних

в групі беміпарина – 32,1% порівняно з 36,9% в групі еноксапарина. Причиною відсутності статистическої достовірності різниць, по всій видимості, був невеликий розмір вибірки. Така ж тенденція спостерігалася і в стосунках ТЭЛА – 0 і 1,2% відповідно.

Об'єднаний аналіз результатів п'яти клініческих досліджень з загальною кількістю хворих 1759 підтвердив, що оптимальним часом початку тромбопрофілактики беміпарином при ендопротезуванні великих суглобів – через 6 ч після операції. Такий режим супроводжувався меншою частотою серйозних небажаних явищ (ВТЭ і геморагіческих ускладнень) порівняно з доопераційним початком тромбопрофілактики (A. Gomez-Qutes et al., 2007).

В висновок хотілося б привести короткі рекомендації, яких слід дотримуватися при проведенні тромбопрофілактики у пацієнтів, у яких планується НАА.

- Заблаговременно обследуйте пациента перед плановым хирургическим вмешательством.
- Окончательное решение о применении НАА принимайте после оценки индивидуальных преимуществ и рисков.
- Строго придерживайтесь рекомендуемых интервалов между введением антикоагулянтов и НАА.
- Если не удается выдержать безопасный интервал между введением антикоагулянта и НАА, например при очень высоком риске ВТЭ, лучше предпочесть альтернативные виды анестезии.
- У пациентов с высоким риском кровотечений избегайте комбинаций препаратов с антикоагулянтной активностью, рассмотрите возможность их отмены.
- Пациент должен быть информирован о возможных рисках как кровотечения, так и тромбоза, должен влиять на окончательное решение и подписывать информированное согласие.
- Избегайте травматичных пункций.
- Проводите тщательный мониторинг в послеоперационном периоде.
- При подозрении на наличие нейроаксиальной гематомы показана безотлагательная МРТ и ургентная ламинэктомия.
- Необходима полная осведомленность всего персонала о возможных осложнениях.

І Резюмуючи викладену вище інформацію, слід зазначити, що післяопераційне початок фармакопрофілактики тромботических ускладнень не менш ефективно, ніж доопераційне, а в плані безпеки при нейроаксиальних блокадах має значні переваги, оскільки забезпечує зменшення не тільки інтраопераційної кровопотери, але і ризику розвитку спинальної гематоми. Крім того, післяопераційний старт має економіческі переваги, скорочує час госпіталізації пацієнта. Сьогодні режим тромбопрофілактики з початком введення антикоагулянта через 6-8 ч після операції називають профілактикою «точно вчас» (just-in-time). Серед НМГ єдиним препаратом з доведеною ефективністю при післяопераційному початку тромбопрофілактики, для якого зареєстровано такий режим використання, є беміпарин (Цибор®). К тому ж цей препарат характеризується оптимальними показателями ефективності і безпеки згідно з рядом клініческих досліджень. Перше введення беміпарина рекомендується через 6 ч після закінчення операції.

Підготувала **Наталья Мищенко**



НОВОСТИ

Результаты 3-летнего исследования HORIZONS-AMI

По итогам 3-летнего исследования HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), применение бивалирудина более эффективно повышает выживаемость пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по сравнению с применением гепарина в сочетании с ингибитором рецепторов гликопротеина (ГП) IIb/IIIa. Также было показано, что использование стентов, выделяющих лекарства (СВЛ), в данном случае паклитаксел, имеет преимущество перед применением стандартных (непокрытых) металлических стентов (СМС) при одинаковом уровне безопасности.

Окончательные результаты 3-летнего исследования были опубликованы 13 июня в журнале Lancet. Было отмечено, что 3-летняя терапия бивалирудином по сравнению с лечением комбинацией гепарина с ингибитором ГП IIb/IIIa привела к значительному снижению уровня смертности от всех причин (5,9 против 7,7%), сердечно-сосудистой смертности (2,9 против 5,1%), риска повторного ИМ (6,2 против 8,2%) и кровотечений, не связанных с процедурой реваскуляризации (6,9 против 10,5%). Не было отмечено существенных различий в частоте случаев реваскуляризации сосудов из-за возникшей ишемии, тромбозов стентов и инсультов. Кроме того, по истечении 3 лет имплантация стентов, выделяющих паклитаксел, ассоциировалась со значительно более низким уровнем случаев рецидивов ишемии по сравнению с таковой СМС (9,4 против 15,1%) без каких-либо существенных различий в показателях общей смертности, частоты повторного ИМ, инсульта или тромбоза стента.

Ученые сделали вывод, что эффективность терапии бивалирудином в снижении общей смертности, наблюдаемая в исследовании, может быть выражена в абсолютных цифрах как 18 спасенных жизней на каждые 1000 пациентов, получавших препарат. По истечении 3 лет у больных с имплантируемым стентом, покрытым паклитакселем, риск реваскуляризации вследствие ишемии был на 40% ниже, чем у пациентов, для лечения которых использовался СМС.

Во многих предыдущих клинических исследованиях СВЛ в основном изучалось их использование у больных со стабильной или нестабильной стенокардией. Тогда как HORIZONS-AMI стало самым масштабным исследованием антикоагулянтов и СВЛ у пациентов, перенесших ИМ с элевацией сегмента ST. Напомним, что в данном испытании приняли участие 3602 больных в 11 странах мира, а также более 120 национальных и международных центров интервенционной кардиологии.

Gregg W Stone, Bernhard Witzencbichler, Giulio Guagliumi et al.
The Lancet, 2011; DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60764-2

НМГ	Средняя молекулярная масса, дальтон	Период полувыведения, время	Соотношение анти-Ха/анти-IIa-факторной активности
Беміпарин	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
Риварпарин	4400	2,5-4,0	4,4
Тинзапарин	6500	3,0	1,5-2,5

что отражено в некоторых клинических руководствах. Например, рекомендации NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания) в случае эндопротезирования суставов поддерживают послеопераційное начало введения для большинства НМГ даже в качестве назначения, не указанного в инструкции к препарату, в связи с высоким риском кровотечения в сустав. Перед операцией рекомендуются механические меры профилактики ТГВ и ТЭЛА.

Одинакова ли эффективность режимов тромбопрофілактики с до- и послеопераційным стартом введения НМГ? Согласно имеющейся сегодня доказательной базе послеопераційное начало медикаментозной тромбопрофілактики как минимум не уступает по эффективности до- или периопераційному (A. Planes et al., 1991; N. Strebel et al., 2002; D. Warwick et al., 2004 и др.). В АССР (2008) рекомендации по до- и послеопераційному началу применения НМГ при тотальном эндопротезировании

антикоагулянтов и режимов тромбопрофілактики в ортопедической хирургии. Частота симптоматического ВТЭ составила 0,56% при применении эноксапарина или фондапаринукса в режиме с доопераційным стартом и 0,4% при применении беміпарина со стартом через 6 ч после операции, а больших кровотечений – 2,65; 1,73 и 1,35% соответственно (R. Eduardo et al., 2007). Таким образом, беміпарин показал себя как антикоагулянт с оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании A. Navaro-Quilis и соавт. (2003) сравнивали эффективность и безопасность тромбопрофілактики беміпарином в дозе 3500 МЕ с началом применения через 6 ч после окончания операции и эноксапаринном в дозе 40 мг с началом применения за 12 ч до начала операции при эндопротезировании коленного сустава. Частота ТГВ достоверно не отличалась, хотя отмечалась тенденция к снижению