

Актуальные вопросы регуляции агрегатного состояния крови в анестезиологии и интенсивной терапии: в фокусе — профилактика тромбозмбологических осложнений



В.И. Черний

Проблема тромбозмбологических осложнений остается чрезвычайно актуальной для современной медицины, особенно для таких ее направлений, как хирургия, травматология, онкология, интенсивная терапия. На тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА) приходится существенная доля в структуре госпитальной и послеоперационной летальности, при этом, несмотря на успехи фармакологии и интенсивной терапии, смертность при ТЭЛА даже в клиниках развитых стран приближается к 50%. Поэтому неудивительно, что профилактика тромбозмбологических осложнений всегда находится в фокусе внимания на международных и отечественных форумах, посвященных хирургии и интенсивной терапии. Не стал исключением и Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl», который проходил 20-21 мая этого года в г. Одессе. Один из интересных докладов представил член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черний. Он посвятил свое выступление актуальным вопросам регуляции агрегатного состояния крови в анестезиологии и интенсивной терапии, в частности, рассказал о современных подходах к профилактике тромбозмбологических осложнений в периоперационном периоде.

Докладчик напомнил, что оперативные вмешательства и тяжелые травмы являются одними из наиболее значимых факторов риска развития венозной тромбозмболии, поэтому их профилактика признана обязательным компонентом ведения хирургических и травматологических пациентов. В зависимости от степени риска тромбозмбологических осложнений могут применяться как физические (ранняя мобилизация, компрессионное белье), так и фармакологические методы тромбозмпрофилактики.

В качестве медикаментозной профилактики венозной тромбозмболии в периоперационном периоде несколько десятилетий назад применяли преимущественно нефракционированный гепарин (НФГ), который обладает свойством активировать антитромбин III, что приводит к снижению образования тромбина, препятствуя превращению фибриногена в фибрин. Однако с учетом ряда недостатков, характерных НФГ, сегодня значительно чаще применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ), важными преимуществами которых являются:

- более высокий профиль безопасности, в частности, в отношении геморрагических осложнений и тромбозитопении;
- более удобный режим дозирования (подкожно 1-2 раза в сутки);
- отсутствие необходимости в рутинном лабораторном мониторинге;
- более предсказуемый антикоагулянтный эффект (в меньшей степени связываются с белками плазмы и клетками эндотелия).

Что касается выбора конкретного НМГ, то в первую очередь внимание следует обращать на такую характеристику, как соотношение Ха- и Па-факторной активности. Максимальная активность в отношении фактора свертывания крови Ха — это критерий выбора наиболее эффективного антикоагулянта, а минимальная анти-Па-факторная активность — это критерий безопасности тромбозмпрофилактики.

Сравнивая фармакологический профиль НМГ (табл. 1), профессор В.И. Черний отметил, что особый интерес для клиницистов представляет препарат второго поколения бемипарин (Цибор). Это НМГ с наиболее низкой молекулярной массой (в среднем 3600 дальтон) и самым продолжительным периодом полувыведения (5,3 часа). Поскольку для ингибирования тромбина (анти-Па-факторная активность)

требуется минимальная длина цепи полисахаридов, которая превышает длину цепей бемипарина, этот НМГ оказывает наименьшее влияние на фактор свертывания крови Па (тромбина, активность которого ассоциируется с риском возникновения кровотечений). Соотношение силы воздействия на X- и II-факторы у бемипарина составляет рекордные для всего класса 8:1.

Представленные в таблице 1 показатели соотношения анти-Ха/анти-Па-активности разных НМГ определены in vitro. В свою очередь, А. Gomez-Outes и соавт. (2008) сравнили фармакокинетику трех НМГ — бемипарина, эноксапарина и тинзапарина — in vivo. Они подтвердили, что соотношение анти-Ха/анти-Па-активности у бемипарина (37,9) более чем в 2 раза превышает таковой показатель у эноксапарина (16,3) и почти в 18 раз тинзапарина. На пике действия препаратов анти-Па активность, которая, как было отмечено выше, отвечает за риск геморрагических осложнений, зарегистрирована у 100% пациентов, которым вводили тинзапарин, у 67% — в группе эноксапарина и только у 8% больных в группе бемипарина.

Фармакокинетические и фармакодинамические преимущества препарата Цибор подтверждаются и клиническими данными. Так, объединенный анализ клинических исследований бемипарина показывает частоту повторных эпизодов тромбоза глубоких вен после 3-месячной терапии 0,7% и больших кровотечений 0,8%. Для сравнения: в исследовании EINSTEIN-VTE их частота для эноксапарина составила 2,1 и 0,8%, ривароксабана — 3 и 1,2% соответственно. Таким образом, частота повторных эпизодов тромбоза глубоких вен после 3-месячной терапии в группе эноксапарина была в 3 раза выше по сравнению с бемипарином и почти в 4 раза по сравнению с ривароксабаном.

Докладчик поделился с участниками конференции схемой тромбозмпрофилактики, которую обычно использует в своей практической деятельности:

- при низком риске венозной тромбозмболии (0-1 балл по шкале Caprini, табл. 2): более раннее и активное расширение двигательного режима;
- у пациентов среднего риска (2 балла по шкале Caprini): бемипарин 2500 МЕ за 12 ч до операции, затем через 12 ч после операции, далее 1 раз в сутки + тугое эластичное бинтование;

- у больных высокого риска (≥ 3 баллов): бемипарин 3500 МЕ за 12 ч до операции, затем через 12 ч после операции, далее 1 раз в сутки + тугое эластичное бинтование.

Также профессор В.И. Черний напомнил, что Цибор можно применять для лечения острого тромбоза глубоких вен и ТЭЛА в дозе 115 МЕ/кг массы тела один раз в сутки.

Клинический опыт применения препарата Цибор за 12 ч до операции показывает отсутствие повышенной интраоперационной кровоточивости, как и отсутствие гематом в области послеоперационной раны при старте тромбозмпрофилактики через 6 ч после операции. Однако при ряде операций, в частности при хирургических вмешательствах на паренхиматозных органах (легких, печени и др.), может возникать

протеина С и активность антитромбина III и вызывает четкую тенденцию к угнетению XIIa-зависимого фибринолиза. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о целесообразности применения исследуемого сочетания препаратов в тех случаях, когда необходима медикаментозная тромбозмпрофилактика и минимизация интраоперационной кровоточивости.

Еще одним преимуществом препарата Цибор перед другими НМГ является возможность не только пред-, но и послеоперационного старта медикаментозной тромбозмпрофилактики, которая утверждена и представлена в инструкции по применению этого антикоагулянта. В частности, такая опция востребована при использовании нейроаксиальной анестезии, ассоциирующейся с риском формирования спинальной гематомы. В ряде исследований было доказано, что тромбозмпрофилактика бемипарином одинаково эффективна как при предоперационном, так и послеоперационном старте.

Таблица 2. Шкала оценки риска тромбозмбологических осложнений Caprini

1 балл	2 балла
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст 41-60 лет • Отек нижних конечностей • Варикозные вены • Индекс массы тела более 25 кг/м² • Малое хирургическое вмешательство • Сепсис (давностью до 1 мес) • Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью до 1 мес) • Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия • Беременность и послеродовой период (до 1 мес) • В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥ 3), преждевременные роды с токсокозом или задержка внутриутробного развития • Острый инфаркт миокарда • Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес) • Постельный режим у нехирургического пациента • Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе • Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе • Хроническая обструктивная болезнь легких 	<p>3 балла</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 75 лет • Личный анамнез тромбозмбологических осложнений • Семейный анамнез тромбозмбологических осложнений • Мутация типа Лейден • Мутация протромбина 20210А • Гипергомоцистеинемия • Гепарин-индуцированная тромбоцитопения • Повышенный уровень антител к кардиолипину • Волчаночный антикоагулянт <p>3 балла</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 75 лет • Личный анамнез тромбозмбологических осложнений • Семейный анамнез тромбозмбологических осложнений • Мутация типа Лейден • Мутация протромбина 20210А • Гипергомоцистеинемия • Гепарин-индуцированная тромбоцитопения • Повышенный уровень антител к кардиолипину • Волчаночный антикоагулянт
<p>Стратификация риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкий риск: 0-1 балл • Умеренный риск: 2 балла • Высокий риск: 3-4 балла • Крайне высокий риск: 5 и более баллов 	<p>5 баллов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инсульт (давностью до 1 мес) • Множественная травма (давностью до 1 мес) • Эндотелотрозирование крупных суставов • Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес) • Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес)

необходимость в еще большем снижении интраоперационной кровоточивости. С этой целью оправдано совместное применение НМГ с ингибиторами фибринолиза, например транексамовой кислотой 10 мг/кг внутривенно за 20-40 мин или 1000 мг внутрь за 60 мин до плановой операции. Поскольку эти препараты действуют на разные звенья гемостаза, профилактика тромбозов с помощью НМГ до операции не исключает введение ингибиторов фибринолиза с целью кровосбережения во время операции. В подтверждение этого профессор В.И. Черний представил результаты собственного исследования, в котором применение транексамовой кислоты внутривенно за 30 мин до операции совместно с предоперационным стартом тромбозмпрофилактики с помощью препарата Цибор при проведении резекции легкого не снижало анти-Ха-активность плазмы, активность системы

Суммируя представленную профессором В.И. Чернием информацию, можно сделать такие выводы:

1. Тромбозмбологические осложнения остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, особенно хирургической практики.
2. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности бемипарина (Цибор) выделяют его среди других НМГ как препарат с оптимальным соотношением эффективности и безопасности, что подтверждается результатами клинических исследований.
3. Применение бемипарина ассоциируется с низким риском геморрагических осложнений в периоперационном периоде, который можно еще больше снизить, сочетая Цибор с ингибиторами фибринолиза или начиная тромбозмпрофилактику в послеоперационном периоде.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Таблица 1. Фармакологический профиль НМГ (А. Planes, 2003)

НМГ	Соотношение анти-Ха/анти-Па-активности	Молекулярная масса, Да	Период полувыведения, ч	Поколение
Цибор (бемипарин)	8:1	3600	5,2-5,4	2
Дальтепарин	1,9-3,2:1	6000	2,3-2,8	1
Эноксапарин	3,3-5,3:1	4500	4,0-4,4	1
Надропарин	2,5-4:1	4300	3,7	1
Ревипарин	4,4:1	4400	2,5-4,0	1
Тинзапарин	1,5-2,5:1	6500	3,0	1

ЦИБОР

беміпарин

ДРУГА ГЕНЕРАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ¹

Профілактика венозної тромбоемболії з помірним²/високим³ ступенем ризику при оперативних втручаннях

Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним²/високим³ ризиком розвитку венозної тромбоемболії

Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику³

Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі⁴



Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста під час проведення конференції.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР 2500/3500 (ZIBOR 2500/3500)

Склад: Цибор 2500: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха/0,2 мл). Цибор 3500: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 17500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 мл містить беміпарину натрію 3500 МО антифактора-Ха. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12. **Клінічні характеристики. Показання.** Цибор 2500: Профілактика венозної тромбоемболії з помірним ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500: Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свиного походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепарином тромбоцитопенії (ТТ) чи підозра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч зумовлений порушенням згортання крові/тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози; ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2-х місяців; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС), що супроводжує гепариніндуковану тромбоцитопенію/гострий бактеріальний ендокардит та підгострий бактеріальний ендокардит/будь-які органічні порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія). **Побічні реакції.** Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції як гематома та/або екхімоз у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосували Цибор. Довготривале застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** Виробництво лікарського засобу «in bulk», пакування, контроль та випуск серій: РОВІ КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ, С.Л. Контроль та випуск серій: ЛАБОРАТОРІОС ФАР-МАСЕУТИКОС РОВІ, С.А. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. С/Хуліан Камарію, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01, Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 20.08.15 № 537.**

- Planès A. Review of bempiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin. Pharmacother. 4(9), 1551–1561 (2003).
- Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01 згідно наказу МОЗ від 20.08.15 № 537.
- Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 20.08.15 № 537.
- Інструкція для медичного застосування препарату Цибор № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 01.06.12 № 418.

UA_218-012-2015_V1_Visual. Затверджено до друку 16.12.2015

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР (ZIBOR)

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину для ін'єкцій містить беміпарину натрію 25000 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 мл містить беміпарину натрію 5000 МО антифактора-Ха; по 0,3 мл містить 7500 МО антифактора-Ха; по 0,4 мл містить 10000 МО антифактора-Ха відповідно. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія. Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. **Побічні реакції.** Дуже часто, $\geq 1/10$ випадків, спостерігається: екхімоз у місці ін'єкції. Часто, $\geq 1/100$, $\leq 1/10$ випадків, спостерігаються: гематома і біль у місці ін'єкції; кровотеча в ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту; легке, мимолетне підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) і гама-глутаміл-транспептидази. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** Виробництво лікарського засобу «in bulk», пакування: РОВІ КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ, С.Л. Місцезнаходження. С/Хуліан Камарію, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. Контроль та випуск серій: ЛАБОРАТОРІОС ФАР-МАСЕУТИКОС РОВІ С.А. Місцезнаходження. С/Хуліан Камарію, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.

Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор Р.Л. № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 01.06.12 № 418.

Представництво виробників в Україні –
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**