

Профилактика тромбозмболических осложнений в хирургии: как ее можно улучшить сегодня?

Мы продолжаем публиковать материалы научно-практического семинара с международным участием BEMISOR, который проходил 23 апреля 2010 г. в Киеве и был посвящен вопросам диагностики, лечения и профилактики тромбозмболических осложнений у разных категорий пациентов. Ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области хирургии, анестезиологии и внутренней медицины всесторонне осветили междисциплинарную проблему венозной тромбозмболии и современные подходы к ее решению. Участники семинара получили ценную информацию для практического применения, в частности узнали о новых возможностях послеоперационной тромбозпрофилактики, связанных с использованием низкомолекулярных гепаринов II поколения.

Заведующий научно-исследовательским отделом анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака, кандидат медицинских наук Иван Иванович Лесной рассмотрел проблему венозной тромбозмболии (ВТЭ) и общие подходы к ее профилактике в хирургии.



Термином ВТЭ в настоящее время объединяют два наиболее частых тромбозмболических осложнения — тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА). Любое хирургическое вмешательство является триггерным фактором для формирования ТГВ. Каждый вид операции и каждая методика ее проведения имеют степень риска в отношении развития этого осложнения, что отмечено в Международном консенсусе по профилактике и лечению ВТЭ (A.N. Nicolaides et al., 2006). Наиболее часто для определения степени риска ВТЭ используются рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) (W.H. Geerts et al., 2008) (табл. 1).

Основные методы профилактики ВТЭ в хирургии — физические и антикоагулянтная терапия. К физическим методам относится ранняя послеоперационная

Во многих исследованиях показано, что НМГ и НФГ обеспечивают сопоставимую эффективность и безопасность тромбозпрофилактики в общей хирургии (B. Egger et al., 2000; D. Bergqvist, 2004; C.N. Gutt et al., 2005). Тем не менее некоторые авторы на основании выполненных метаанализов заявляют о преимуществах НМГ перед НФГ (A. Leizorovicz et al., 1992). Особенно это касается больных высокого риска, например в онкохирургии (D. Bergqvist, 2004; B. Egger et al., 2000; C.N. Gutt et al., 2005).

Время начала и длительность тромбозпрофилактики в хирургии — отдельная тема для обсуждения. В настоящее время в странах Европейского Союза рекомендованы два варианта начала введения НМГ: за 2, 4 или 12 ч до операции и через 6 ч после операции.

Выбирать из двух вариантов профилактики ВТЭ позволяет только НМГ второго поколения. Бемипарин — это единственный НМГ, одобренный в ЕС для старта тромбозпрофилактики как в до-, так и в послеоперационном периоде. Остальные НМГ необходимо начинать применять только перед операцией. Эти рекомендации основаны на результатах рандомизированных двойных слепых исследований по бемипарину (Planes et al., 2003).

Традиционная продолжительность введения НМГ — 7-10 дней после операции (до выписки из стационара). При больших хирургических вмешательствах по поводу злокачественных опухолей

Доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юрий Леонидович Кучин рассказал о потенциально опасных взаимодействиях антикоагулянтной терапии с некоторыми видами анестезии, а также о способах их предупреждения.



— Три взаимодействия, подходы к профилактике послеоперационной ВТЭ включают раннюю мобилизацию с механической компрессией нижних конечностей, антикоагулянтную терапию и адекватный выбор местной анестезии, способствующей снижению риска тромбозмболических осложнений.

В настоящее время НМГ являются препаратами выбора для периоперационной тромбозпрофилактики в большинстве европейских стран, что обусловлено оптимальным соотношением польза/риск, предсказуемостью эффекта и отсутствием необходимости в мониторинге параметров коагуляции при их применении. Однако в хирургической практике существуют особенности применения НМГ при разных методах анестезии. При проведении общего наркоза или периферических блокад в сегментах, которые

можно подвергнуть компрессии (конечности), НМГ могут применяться без ограничений. Если же выполняется центральная (нейроаксиальная) блокада или блокада периферических нервов в зонах, которые не поддаются компрессии, применение антикоагулянтов сопряжено с риском кровотечения и образования гематомы (J.V. Llau, 2007). В связи с этим для обеспечения безопасности анестезии и получения максимальной профилактической пользы при выборе НМГ следует учитывать следующие рекомендации. Соблюдать безопасный в отношении геморрагических осложнений временной промежуток:

— 10-12 ч между введением НМГ и проведением спинальной/эпидуральной пункции или блокады нервного сплетения при дооперационной тромбозпрофилактике;

— 6 ч между последней манипуляцией со спинальным/эпидуральным катетером и введением первой дозы НМГ при послеоперационной тромбозпрофилактике (рис. 2).

• У пожилых пациентов необходимо предварительно оценить функцию почек. При сниженной почечной экскреции замедляется выведение препаратов, и указанные временные интервалы следует продлевать.

• При использовании фондапаринукса или пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран) первая доза должна назначаться не раньше чем через 6 ч после операции. Если у пациента проводилась тромбозпрофилактика до операции, безопасный период до назначения первой дозы фондапаринукса составляет более 36 ч, ривароксабана — более 18 ч.

• Если безопасный промежуток времени выдержать невозможно, а местная анестезия предпочтительна, следует придерживаться следующих рекомендаций: использовать для пункции тонкую иглу (G25-G27), проводить пункцию медиально (теоретически меньший риск повреждения сосудов), избегать повторных пункций, не использовать катетер, применять анестетики с коротким периодом полувыведения (меньше маскируют симптомы спинальной/эпидуральной гематомы). В подобных случаях спинномозговая анестезия предпочтительнее эпидуральной.

• Для пациентов без экстремально высокого риска ВТЭ послеоперационная тромбозпрофилактика более предпочтительна, поскольку показано, что дооперационное начало введения антикоагулянтов не только не уменьшает риск тромбозобразования, но и повышает риск кровотечений.

У большинства национальных анестезиологических обществ эти рекомендации схожи, их последняя редакция опубликована в «Европейском журнале анестезиологии» (J.V. Llau et al., 2007).

Заведующий кафедрой внутренней медицины медицинского факультета Университета Феррары (Италия), профессор Давид Имберти подробно рассмотрел доказательную базу профилактики и лечения ВТЭ у пациентов хирургического и терапевтического профиля с использованием НМГ второго поколения бемипарина.

— Бемипарин — гепарин с самой низкой в своем классе молекулярной массой (3600 Да), наиболее длительным периодом полувыведения (5,2-5,4 ч) и самым

Таблица 1. Стратификация риска ВТЭ в хирургии (рекомендации ACCP 8-го пересмотра)

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
- Малая хирургия у пациентов моложе 40 лет - Отсутствие факторов риска	- Операции у пациентов 40-60 лет - Обширные вмешательства у пациентов моложе 40 лет без факторов риска - Малые операции у пациентов с факторами риска	- Обширные вмешательства у пациентов старше 60 лет без факторов риска - Обширные вмешательства у пациентов старше 40 лет с факторами риска	- Обширные вмешательства у пациентов старше 40 лет с ВТЭ в анамнезе - Рак - Ортопедическая хирургия - Тромбофилия - Эпилепсия или травма спинного мозга - Перелом бедра

мобилизация больных, применение компрессионных чулок и аппаратный метод пневматической компрессии нижних конечностей.

В настоящее время наиболее эффективной и изученной стратегией тромбозпрофилактики является терапия нефракционированным (НФГ) и низкомолекулярными (НМГ) гепаринами (W.H. Geerts et al., 2001). Общепризнано, что введение НФГ или НМГ — это эффективный, простой и доступный способ предупреждения ВТЭ в хирургии, который можно использовать у большинства пациентов. За последние 25 лет применение гепаринов позволило существенно снизить частоту ВТЭ: субклинических ТГВ (по данным радиоизотопной диагностики) — с 6,1% в 1970-1980-х годах до 2,1% в период с 1990 по 2000 г.; ТЭЛА (по данным аутопсий) — соответственно с 49,9 до 24,7% (A.T. Cohen et al., 1996).

обязательно продление тромбозпрофилактики НМГ до одного месяца. Это обосновано доказательными данными о высоком исходном риске развития ВТЭ у онкологических больных (D. Bergqvist et al., 2002), а также о том, что высокий риск сохраняется в течение первого месяца после оперативного вмешательства (рис. 1). Данное положение закреплено в рекомендациях ACCP (2008) и в приказе МЗ Украины № 329.

Относительно профилактики ВТЭ в лапароскопической хирургии и при выполнении «операций одного дня» с ранней выпиской больных большинство экспертов сходятся во мнении о необходимости применения НМГ ± эластической компрессии нижних конечностей в случаях, когда пациент имеет несколько факторов риска ВТЭ.

Рекомендации ACCP (2008), касающиеся методов профилактики ВТЭ в зависимости от уровня риска, представлены в таблице 2.

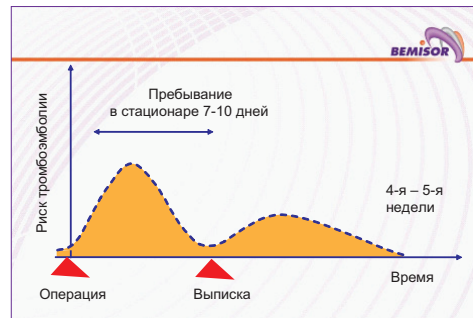


Рис. 1. При оперативных вмешательствах по поводу злокачественных опухолей риск тромбозмболии нарастает в первую неделю после операции и сохраняется до 5 недель

Таблица 2. Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) 8-го пересмотра по профилактике ВТЭ в зависимости от уровня риска

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Прогулки	Компрессионные чулки НМГ (доза <3400 МЕ) Пневматическая компрессия нижних конечностей НФГ (каждые 12 ч)	НФГ (каждые 8 ч) НМГ (>3400 МЕ) Механические методы	НМГ (>3400 МЕ) Пероральные антикоагулянты Механические методы + НМГ Фондапаринукс

высоким соотношением анти-Ха/анти-Па активности (8/1), что позволило отнести его ко II поколению НМГ.



Исследовательская программа бемипарина включает ряд завершённых и продолжающихся клинических исследований, в которых бемипарин сравнивается с НФГ, НМГ I поколения и другими препаратами для тромбопрофилактики у пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля.

В настоящее время изучены следующие сферы применения бемипарина:

- тромбопрофилактика в ортопедической хирургии (с назначением до операции и через 6 ч после нее);
- тромбопрофилактика в общей хирургии (в том числе в онкохирургии);
- профилактика ВТЭ у терапевтических пациентов;
- лечение ВТЭ: в острой фазе и вторичная профилактика.

В рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях бемипарин эффективно предотвращал послеоперационную ВТЭ у пациентов высокого риска после тотального эндопротезирования коленного (ТЭК) или тазобедренного (ТЭТС) сустава. Так, в исследовании с участием 298 пациентов, подвергнутых ТЭТС, бемипарин сравнивался с НФГ в традиционной схеме тромбопрофилактики (5000 МЕ 2 раза в сутки). Преимущество в снижении частоты конечной точки составило 61% ($p=0,01$) в пользу бемипарина при сопоставимой безопасности сравниваемых стратегий (V.V. Kakkar et al., 2000).

В последующих исследованиях была показана эффективность тромбопрофилактики при раннем послеоперационном введении бемипарина. В двойном слепом рандомизированном исследовании эффективность и безопасность бемипарина сравнивали с эноксапарином при эндопротезировании коленного сустава. Частота проксимального ТГВ составила 1,8 и 4,2% в группах бемипарина и эноксапарина соответственно. При этом бемипарин вводили в дозе 3500 МЕ через 6 ч после операции, а эноксапарин за 12 ч до операции в дозе 4000 МЕ (Navarro-Quilis, 2003). Также в группе бемипарина отмечалось достоверно меньшее количество локальных осложнений в местах инъекций.

Время начала тромбопрофилактики имеет важное значение. В ортопедической хирургии экспертные рекомендации определяют оба варианта начала введения НМГ (до- и послеоперационное) как эквивалентные в плане эффективности и безопасности (Geerts, 2008). В то же время существует концепция «точно вовремя» (just in time), согласно которой тромбопрофилактика, начатая в раннем послеоперационном периоде (6–8 ч после окончания операции) столь же эффективна, как и предоперационная (за 2 ч) (рис. 3). Риск развития ВТЭ начинает расти в первые послеоперационные часы, а НМГ, введенный через 6 ч после вмешательства (в странах Европейского Союза послеоперационное начало профилактики одобрено только для бемипарина), обеспечивает максимум антикоагулянтной активности на высоте риска.

Возможность начала введения гепарина после операции предоставляет и другие преимущества:

- минимизирует риск интраоперационных кровотечений;
- позволяет госпитализировать больных в день выполнения операции, что уменьшает стоимость стационарного лечения;

– оптимизирует профилактику ВТЭ в амбулаторной хирургии (например, при артроскопических вмешательствах);

– облегчает и делает безопаснее проведение спинальной и эпидуральной анестезии (гепарин вводится после возможных осложнений пункции).

По данным метаанализа пяти исследований с участием 1759 пациентов, которым проводилось ТЭК или ТЭТС, бемипарин, вводимый через 6 ч послеоперационно, ассоциировался с более низкой частотой больших негативных событий (симптомные ВТЭ, большие кровотечения и смерть от любой причины), чем при введении за 2 ч до операции (Gomez-Outes, 2008) (рис. 4). Совокупный анализ пяти клинических испытаний продемонстрировал, что относительный риск больших клинических событий достоверно снижается на 50% при послеоперационном старте тромбопрофилактики бемипарином (относительное снижение риска 0,50; 95% ДИ 0,25–1,00; $p<0,05$).

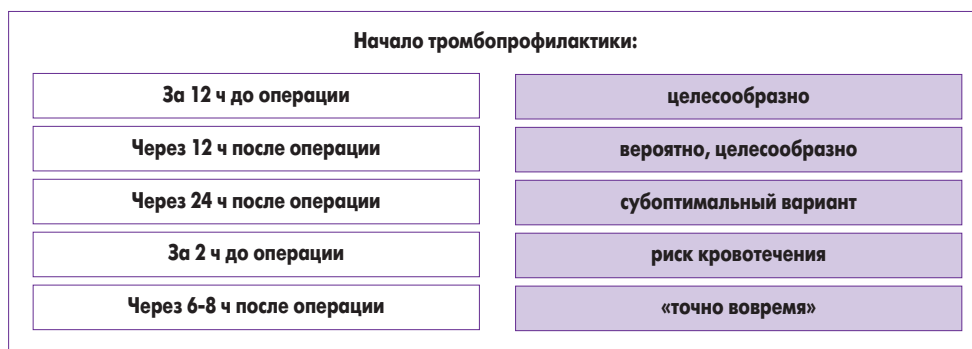


Рис. 2. Оптимальное время начала тромбопрофилактики при использовании спинальной или эпидуральной анестезии

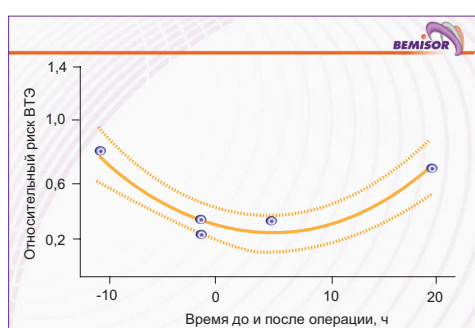


Рис. 3. Время введения первой дозы бемипарина, оптимальное для профилактики ВТЭ

Примечание. Нижняя и верхняя пунктирные линии – пределы 95% доверительного интервала для относительного риска ВТЭ.

Утвержденные в странах ЕС сроки начала периоперационной профилактики ВТЭ приведены в таблице 3.

В абдоминальной хирургии (у гастроэнтерологических больных) бемипарин проявил себя как эффективное средство профилактики ВТЭ при достоверно более высокой безопасности в отношении геморрагических осложнений по сравнению с НФГ (Moreno Gonzalez, 1996).

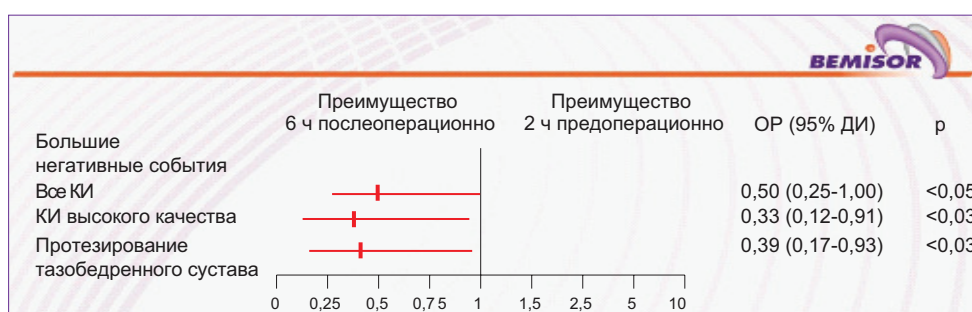


Рис. 4. Результаты метаанализа. Оптимальное время старта введения бемипарина натрия в большой ортопедической хирургии – 6 ч после операции

Примечание. КИ – клинические исследования.

Таблица 3. Варианты начала тромбопрофилактики в хирургии разными НМГ, принятые для стран Европы		
	Умеренный риск ВТЭ, ч	Высокий риск ВТЭ, ч
Бемипарин	-2/+6	-2/+6
Дальтепарин	-2/-4	-2/-12
Эноксапарин	-2	-12
Надропарин	-2/-4	-12
Ревипарин	-2/-4	-12
Тинзапарин	-2	-12

Параллельно бемипарин изучался в онкохирургии, где проблема поиска эффективных и безопасных подходов к тромбопрофилактике стоит особенно остро из-за исходно высокого риска ВТЭ на фоне злокачественного процесса. У данной категории пациентов бемипарин также продемонстрировал высокую эффективность профилактики ВТЭ, при этом послеоперационное введение первой дозы обеспечивало дополнительное снижение риска геморрагических осложнений по сравнению с предоперационным (Balibrea, 2007).

В исследовании CANBESURE продолженная до 4 нед тромбопрофилактика бемипарином (3500 МЕ 1 р/сут) после абдоминальных или тазовых операций по удалению злокачественных опухолей по сравнению с 7-дневным курсом применения бемипарина достоверно снижала риск на 82% проксимального ТГВ, симптомной нефатальной легочной эмболии и смерти по причине венозной тромбоэмболии без сопутствующего

при профилактике ВТЭ у терапевтических пациентов пожилого возраста со средним и высоким исходным риском независимо от места оказания помощи – в стационаре или дома.

В рандомизированных исследованиях бемипарин изучался в схемах начальной (до 10 дней) и длительной (до 12 нед) терапии уже развившегося ТГВ. При этом бемипарин сравнивался с НФГ, НМГ и с более современной стратегией пероральной антикоагулянтной терапии варфарином (V.V. Kakkar, 2003; Lecumberri, 2006). В исследовании ESFERA анализировались результаты терапии у пациентов, получавших медицинскую помощь в стационаре и в домашних условиях (Santamaria, 2006).

Результаты этих исследований позволили сформировать общие выводы о возможностях применения бемипарина в лечении ТГВ.

1. В острой фазе заболевания бемипарин обеспечивает достоверно более выраженный регресс тромбоза по сравнению с НФГ.

2. По клинической эффективности и безопасности бемипарин не уступает НФГ.

3. Результаты фармакоэкономического анализа продемонстрировали, что бемипарин выгоднее НФГ на этапе стационарного лечения ТГВ (Gomez-Outes, 2006).

4. В схемах длительной терапии ТГВ бемипарин столь же эффективен и безопасен, как варфарин, при сопоставимой стоимости лечения, поэтому может использоваться в качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам, в том числе на амбулаторном этапе лечения.

Еще одна сфера применения бемипарина – профилактика свертывания крови в экстракорпоральной системе кровообращения при проведении гемодиализа. В специальных исследованиях бемипарин не уступал по эффективности НФГ и тинзапарину при сравнимой с ними безопасности. Рекомендованный режим введения бемипарина: для пациентов с массой тела меньше 60 кг – однократный болюс 2500 МЕ, с массой более 60 кг – 3500 МЕ (A. Planes, 2003; Christidou, 2005).

Новые направления исследования бемипарина включают лечение синдрома диабетической стопы (продолжается двойное слепое многоцентровое исследование III фазы), влияние на выживаемость пациентов с мелкоклеточным раком легких (открытое многоцентровое исследование II фазы), особенности фармакокинетики у пожилых пациентов на фоне почечной недостаточности (открытое многоцентровое исследование I фазы).

Выводы

- В ортопедической хирургии бемипарин не уступает эноксапарину по эффективности и безопасности профилактики ВТЭ.

- Бемипарин позволяет использовать прогрессивную схему тромбопрофилактики с послеоперационным началом введения препарата.

- Бемипарин обладает доказанной эффективностью и безопасностью в предупреждении и лечении ВТЭ по сравнению с НФГ.

- Бемипарин – эффективная альтернатива пероральным антикоагулянтам при долгосрочном лечении ВТЭ.

- Бемипарин продемонстрировал эффективность и безопасность в рутинной клинической практике.

- Клинические исследования по изучению новых направлений применения бемипарина (у пациентов с синдромом диабетической стопы, онкопатологией) демонстрируют многообещающие результаты.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

