

С. О. Дубров, канд. мед. наук, доц.,
Ф. С. Глумчер, д-р мед. наук, проф.,
О. О. Гавриленко,
С. О. Тарасенко,
А. М. Сем'янків

ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ У ТОРАКАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ,
Київська міська клінічна лікарня № 17

Вступ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) — одне з найпоширеніших і найтяжчих ускладнень багатьох захворювань, післяопераційного періоду, що несприятливо впливає на їх перебіг і результат. Безпосередньо пов'язана ТЕЛА з розвитком тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок і таза, тому в зарубіжній літературі ці дві хвороби, як правило, об'єднують під однією назвою — венозний тромбоемболізм (ВТЕ).

Частота поширеності ТГВ і ТЕЛА становить 1,0 і 0,5 відповідно на 1000 населення на рік. У США щороку виявляють понад 200 000 нових випадків ТГВ/ТЕЛА [6; 7]. Після ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту ТЕЛА посідає третє місце серед найпоширеніших видів серцево-судинної патології. У структурі захворювань, що ускладнюють ТЕЛА, переважають злякисні новоутворення (29,9%), серцево-судинні (28,8%) і цереброваскулярні (26,6%) хвороби. Також ТЕЛА є причиною 5% летальних випадків після загальнохірургічних і 23,7% — після ортопедичних операцій. У свою чергу, ТГВ у 85% випадків є причиною розвитку ТЕЛА. Значно рідше (у 3,4%) джерела ТЕЛА локалізуються у верхній порожнистій вені та її притоках, а також у правих порожнищах серця. В інших випадках причини виникнення емболії встановити не вдалося [7].

Венозний тромбоз, що виявляється за допомогою радіометрії з фібриногеном, міченим

¹²⁵I, і флебографії, діагностують при інфаркті міокарда у 5–20% хворих, інсульті головного мозку — у 60–70%, після ортопедичних операцій — у 50–75%, в абдомінальній і торакальній хірургії — у 30% пацієнтів [6].

Особливістю оперативних втручань на легенях є безпосереднє зменшення їх обсягу (лоб-, пневмонектомії), перетиснення і травматизація великих судин малого кола кровообігу, застоювання діатермокоагуляції, що супроводжується зміною і перерозподілом кровотоку, викидом тканинного фактора у кровотік; вимушене положення хворого на операційному столі. Несприятливим фоном є злякисний характер вихідної патології, немолодий вік пацієнтів (як правило, старше 50–60 років), наявність хронічних захворювань: хронічні обструктивні захворювання легень з легеневою гіпертензією або без неї, ІХС, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та ін. [1]. Видалення частини легеневої тканини, крововтрата, ортостатичні реакції порушують кровообіг у великому і малому колах, сприяючи розвитку гіперкоагуляції. Післяопераційний період супроводжується досить тривалою іммобілізацією, пов'язаною зі значним обсягом операції та зменшенням життєвої ємності легень, що погіршує толерантність до звичайної фізичної активності, потребує додаткової оксигенотерапії, яка також обмежує активність хворих.

Виникнення ТГВ після лоб- або пневмонектомії виявляється

при ультразвуковому дослідженні та завдяки лабораторним тестам, частота ускладнення сягає 51% [2–4]. При цьому частота клінічно значущих ТГВ коливається від 1,6 (при лобектомії) до 7,9% (при пневмонектомії) у пацієнтів, прооперованих із приводу злякисних новоутворень легень [6].

Наявність онкологічного процесу, саме оперативне втручання та пов'язане з ним локальне ушкодження тканин, що призводить до активації каскадів коагуляційного гемостазу, виконують роль пускового механізму в патогенезі розвитку ВТЕ при торакальних операціях. Сьогодні відомо, що зв'язок між раком і тромбозом є двобічним [8; 9]. З одного боку, хворі на рак більш схильні до розвитку епізодів ВТЕ, з другого — активація коагуляції може впливати на ріст і метастатичну дисемінацію пухлинних клітин. Ракова пухлина сприяє формуванню протромботичного стану завдяки активації коагуляції через різні механізми, такі як вивільнення цитокінів, ендотеліальна дисфункція, активація тромбоцитів і моноцитів.

Результати експериментальних досліджень на тваринах продемонстрували, що гепарин може пригнічувати пухлинний ріст, метастазування й ангіогенез, а також збільшувати виживаність. Згодом було встановлено, що протипухлинна активність низькомолекулярних гепаринів (НМГ) значно вища, ніж нефракціонованого гепарину (НФГ) [8; 9]. Незважаючи на

Ключові властивості різних низькомолекулярних гепаринів

НМГ	Середня ММ, Да	Період напів-виведення, год	Співвідношення анти-Ха/анти-Па-активності
Беміпарин	3600	5,2–5,4	8,0
Далтепарин	6000	2,3–2,8	1,9–3,2
Еноксапарин	4500	4,0–4,4	3,3–5,3
Надропарин	4300	3,7	2,5–4,3
Ревіпарин	4400	2,5–4,0	4,4
Тинзапарин	6500	3,0	1,5–2,5

появу нових груп антикоагулянтів (синтетичні пентасахариди, прямі інгібітори тромбіну та ін.), сьогодні НМГ залишаються препаратами вибору для профілактики ВТЕ у пацієнтів у торакальній хірургії як у національних рекомендаціях, так і рекомендаціях Американського коледжу торакальних хірургів [6; 7; 10].

Характеризуються НМГ більш вираженою активністю щодо антифактора Ха і слабкою активністю щодо антифактора Па. Незважаючи на те, що різні НМГ схожі між собою за багатьма аспектами, різниця в молекулярній структурі зумовлює різну антифактор Ха й антифактор Па-активність, відмінності у фармакокінетиці. Завдяки цим особливостям викликає інтерес НМГ другого покоління — беміпарин натрію (препарат «Цибор[®]»). Ключовими відмінностями беміпарину є найменша молекулярна маса — 3600 Да і найвище співвідношення анти-Ха/анти-Па-активності, яка дорівнює 8 : 1 (табл. 1), що в профілактичних дозах 2500 або 3500 МО 1 раз на добу виключає вплив на фактор Па.

У порівняльних дослідженнях [5; 12; 14] показана найвища анти-Ха-факторна активність беміпарину серед НМГ, мінімальний вплив на тромбіновий час, тобто цей препарат («Цибор[®]») поєднує в собі високий антитромботичний ефект із мінімальним ризиком кровотеч.

Беміпарин здійснює також потужний стимулювальний вплив на інгібітор шляху тканинного фактора (ІШТФ) — це природний антикоагулянт, що синтезується ендотеліальними клітинами і забезпечує антитромботичний потенціал судинного ендотелію. Низький рівень ІШТФ збільшує ризик розвитку ТГВ, а високий, навпаки, є відповіддю на терапію НМГ. Безперечно, беміпарин — найефективніший за дією на експресію ІШТФ, бо викликає 3–5-кратне його збільшення. До того ж вплив на ІШТФ виявляється раніше анти-Ха-ефекту, зберігається мінімум 8 год, що забезпечує

потужний антитромботичний синергізм дії препарату [8; 12; 14].

Результати досліджень, проведених на трьох лініях пухлин людини: H69 (недрібноклітинний рак легенів), MDA.MB.231 (рак молочної залози) і NB4 (гострий промієлобластний лейкоз), показали, що всі пухлинні лінії вірогідно збільшували ангіогенез — у середньому на 42–68 % — порівняно з контрольним середовищем. Цей ефект дозозалежно пригнічувався беміпарином і меншою мірою — НФГ. Аналіз вмісту проангіогенних цитокінів у пухлинних культурах виявив, що основним продуктом усіх трьох ліній пухлин був VEGF, причому беміпарин ефективно протидіяв як проангіогенним стимулам пухлинних клітин, так і звичайним проангіогенним факторам мікросудинного ендотелію [8; 9; 15].

Отримані дані свідчать про можливість застосування даного препарату також з метою додаткового контролю пухлинного прогресування, що має особливе значення для пацієнтів, прооперованих з приводу новоутворень легенів.

Важливою особливістю беміпарину є можливість введення ефективної дози через 4–6 год після операції, що дозволяє зменшити ризик підвищеної кровоточивості під час оперативного втручання [5; 10; 13; 14].

Мета роботи — оцінка ефективності та безпеки НМГ другого покоління — беміпарину (препарат «Цибор[®]») при операціях із приводу злоякісних новоутворень легенів.

Матеріали та методи дослідження

Проспективне дослідження проведене на одній із клінічних баз кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. У ньому взяли участь 116 пацієнтів, які знаходилися на хірургічному лікуванні з приводу злоякісних пухлин легенів у Київській міській клінічній лікарні № 17 у період із вересня 2009 р. по листопад 2011 р.

У дослідження увійшли 93 чоловіки (80,2 %) і 23 жінки (19,8 %). Середній вік пацієнтів дорівнював (58,5±8,7) року, особи ж старше 60 років становили 79,3 % (92 пацієнти).

У 76 (65,5 %) хворих патологічний процес локалізувався у правій легені; 62 (53,4 %) пацієнтам виконана лобектомія, 22 (19,0 %) — білобектомія, 32 (27,6 %) — пульмонектомія.

Оцінку факторів ризику розвитку ВТЕ проводили з використанням шкали J. A. Caprini [11]. З високою (3–4 бали) ступенем ризику розвитку ВТЕ було 64 (55,2 %) хворих, з дуже високим (більше 5 балів) — 52 (44,8 %).

Середня тривалість операції дорівнювала (2,8±0,5) год. У дослідження не включалися пацієнти, інтраопераційна кровотрата у яких перевищувала передбачуваний об'єм (400 мл на кожну видалену частку).

Усім обстежуваним з метою профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень вводили беміпарин натрію дозою 3500 МО підшкірно 1 раз на до-

Шкала оцінки безпеки та переносимості в балах

Шкала	Оцінка	Характеристика
3 бали	Добре	Негативних побічних ефектів не виявлено
2 бали	Задовільно	Спостерігаються незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних проблем пацієнту і не потребують відміни препарату, наприклад, гематоми в місці ін'єкцій, підвищена кровоточивість за дренажем
1 бал	Незадовільно	Є небажаний побічний ефект, який дуже негативно впливає на стан хворого та потребує відміни препарату і застосування додаткових заходів, наприклад, значна порожнинна кровотеча, що призводить до повторного оперативного втручання

бу. Першу дозу призначали через 4–6 год після закінчення оперативного втручання. Підшкірне введення беміпарину тривало до моменту виписування пацієнта зі стаціонару (але не менше 7 діб).

Ефективність і безпеку беміпарину визначали за критеріями, поданими у табл. 2.

Оцінку ефективності застосування препарату проводили за такими параметрами:

— відсутність у післяопераційному періоді розвитку явищ ВТЕ;

— відсутність летальних випадків від тромбоемболічних ускладнень.

Ефективність досліджуваної схеми терапії визначали на підставі вищезазначених критеріїв і оцінювали як високу, помірну й низьку.

Протягом усього періоду лікування беміпарином проводили моніторинг клінічного аналізу крові та сечі, основних показників судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу (рівень тромбоцитів, час згортання крові, активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час, протромбіновий індекс, рівень фібриногену і фібрину крові, час рекальцифікації плазми).

Результати дослідження та їх обговорення

Показники ефективності та безпеки застосування беміпарину в досліджуваній групі пацієнтів подано в табл. 3.

У проведеному дослідженні не було жодного летального кінця, випадків розвитку симптоматичних поверхневих або глибоких тромбозів вен нижніх кінцівок.

Загальна ефективність застосування беміпарину оцінена як висока у 98,3 % осіб.

У цілому показники безпеки і переносимості цього препарату оцінені як добрі у 86,2 % випадків. У 6 (5,2 %) пацієнтів у місцях підшкірного введення беміпарину виявлено незначні екзими. У 2 (1,7 %) випадках, після першого введення препарату, була наявна висока ексудація за дренажем плевральної порож-

Таблиця 3

Ефективність та безпека застосування беміпарину, n=116

Показник	Абс. (%)
Ефективність висока	114 (98,3)
помірна	2 (1,7)
низька	—
Переносимість добра (3 бали)	100 (86,2)
задовільна (2 бали)	14 (12,1)
незадовільна (1 бал)	2 (1,7)

нини в ранньому післяопераційному періоді, що потребувала відміни препарату на 1 добу.

Гемодинамічні та гематологічні показники не мали суттєвих змін у до- і післяопераційному періодах (табл. 4).

У жодному випадку не відмічено розвитку тромбоцитопенії, до- і післяопераційний рівні тромбоцитів периферичної крові на 7-му і 10-ту добу становили ($234,5 \pm 12,4$) і ($228,7 \pm 16,4$) г/л відповідно і не мали вірогідних відмінностей.

Показники протромбінового часу й АЧТЧ знаходилися в межах нормальних фізіологічних значень, без вірогідної динаміки в до- та післяопераційному періодах, що розцінено як підтвердження мінімального впливу беміпарину на Па-фактор згортання й антитромботичну дію препарату, що здійснюється за рахунок його антиХа-факторної активності.

Рівень фібриногену невірогідно ($p > 0,05$) і фібрину вірогідно ($p < 0,05$) збільшувався на 1-шу добу післяопераційного періоду, поступово знижуючись до 7–10-ї доби. Рівень фібрину ві-

Таблиця 4

Гемодинамічні та гемоконцентраційні показники, n=116

Показник	Значення, $M \pm m$			
	Перед операцією	Після операції, доба		
		1-ша	3-тя	7-ма
Середній АТ, мм рт. ст.	106,0 \pm 8,1	108,0 \pm 9,9	104,0 \pm 11,1	110,0 \pm 10,5
ЧСС, уд./хв	78,3 \pm 7,6	89,9 \pm 7,5	83,5 \pm 7,3	76,2 \pm 7,0
ЦВТ, мм вод. ст.	37,6 \pm 12,7	25,3 \pm 13,0	50,6 \pm 12,6	44,2 \pm 11,4
Гемоглобін, г/л	117,1 \pm 9,2	109,2 \pm 6,9	111,0 \pm 3,7	112,4 \pm 4,3
Гематокрит, %	36,2 \pm 4,8	30,9 \pm 6,5	31,6 \pm 3,9	32,4 \pm 4,6
Фібриноген, г/л	4,3 \pm 0,8	4,5 \pm 0,7	4,4 \pm 0,9	4,2 \pm 0,8
Фібрин, мг	13,2 \pm 2,8	20,9 \pm 3,5*	19,6 \pm 2,9	16,4 \pm 2,6**

Примітка. Різниця вірогідна ($p < 0,05$): * — порівняно з доопераційним періодом; ** — порівняно з 1-ю добою.

рогідно знижувався порівняно з першими добами після операції ($p < 0,05$), проте був вищим, ніж доопераційні значення.

Висновки

1. Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями легенів становлять групу з високим і дуже високим ступенем ризику розвитку ВТЕ.

2. Висока ефективність відмічена у 98,3 % випадків застосування беміпарину натрію, отже, використання вказаного препарату — ефективний засіб профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень, який дозволяє знизити гіперкоагуляційний потенціал крові в післяопераційному періоді.

3. Хворим, прооперованим із приводу злоякісних пухлин легенів з високим ступенем ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень, беміпарин натрію потрібно призначати у високих профілактичних дозах — 3500 МО 1 раз на добу.

4. Для пацієнтів, прооперованих з приводу злоякісних новоутворень легенів, беміпарин — безпечний і ефективний препарат для профілактики розвитку ВТЕ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кузнєцова І. В. Аналіз причин порушення системної гемодинаміки в періопераційному періоді при резекціях легень / І. В. Кузнєцова, А. А. Єгоров, С. Є. Куглер // Український журнал хірургії. — 2008. — № 1. — С. 64–66.

2. *Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy* / S. Ziomek, R. C. Read, H. G. Tobler [et al.] // *Ann Thorac Surg* 1993. — Vol. 56. — P. 223–226.

3. *Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy — an independent marker of poor outcome* / D. P. Mason, M. A. Quader, E. H. Blackstone [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 131. — P. 711–718.

4. *Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies* / D. J. Sugarbaker, M. T. Jaklitsch, R. Bueno [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 128. — P. 138–146.

5. Бутров А. В. Роль низкомолекулярних гепаринів в профілактике тромбоемболічних ускладнень в періопераційному періоді / А. В. Бутров, Е. Н. Кондрашенко // *Трудний пацієнт.* — 2007. — Т. 5, № 11. — С. 39–41.

6. *Prevention of thromboembolism* / W. H. Geerts, D. Bergquist, G. F. Pineo [et al.]; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines (8th ed.) // *Chest.* — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.

7. *NICE clinical guideline 92. Venous thromboembolism. — reducing the risk Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital* / T. Treasure, K. Carter, N. Gautam [et al.]; National Institute for Health and Clinical Excellence. — 2010.

8. *Rocha E. H. Bemiparina (Hibor®) in Thromboembolic Venous Disease and other Clinical Situations* / E. H. Rocha. — Madrid: Grupo Acciyn Médica, 2008. — 212 p.

9. *Bemiparin sodium and RO-14: pharmacodynamics. Inhibition of angio-*

genesis induced by malignant cells. In vitro study / A. Vignoli, M. Marchetti, E. Cantalino [et al.] // *Clinical Trials Insight®: 20th International Congress on Thrombosis.* — 2008. — P. 17–20.

10. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології*: Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007. — К., 2007.

11. *Caprini J. A. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease* / J. A. Caprini, J. I. Arcelus, J. J. Reyna // *Seminars in Hematology.* — 2001. — Vol. 38, N 2, Suppl. 5 (April). — P. 12–19.

12. *Martinez-Gonzalez J. Bemiparin — second generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism* / J. Martinez-Gonzalez, L. Vila, C. Rodriguez // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* — 2008, July. — Vol. 6, N 6. — P. 793–802.

13. *Llaur J. V. Anesthesia and surgical prophylaxis of VTE* / J. V. Llaur // *Program Review of the Venous Thromboembolic Disease.* — 2007. — P. 212–234.

14. *Planes A. Review on bemiparin sodium — a new second generation low-molecular-weight heparin and its applications in venous thromboembolism* / A. Planes // *Expert Opin Pharmacother.* — 2003. — Vol. 4. — P. 1551–1561.

15. *Late breaking clinical trial — a randomised double blind trial to evaluate the efficacy and safety of prolonging the thromboprophylaxis with bemiparin in patients undergoing cancer abdominal or pelvic surgery (the CANBESURE study)* International Society on Thrombosis and Haemostasis / V. V. Kakkar, J. Balibrea, J. Martinez-Gonzalez, P. Prandoni. — 2009. — Vol. 7 (Suppl. 2). — P. 1202.

УДК 616.14-005.-616-005.1-06

С. О. Дубров, Ф. С. Глумчер, О. О. Гавриленко, С. О. Тарасенко, А. М. Сем'янків

ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ У ТОРАКАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

Представлені результати вивчення ефективності та безпеки застосування препарату беміпарину натрію з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень у 116 пацієнтів, прооперованих із приводу злоякісних пухлин легенів з високим ступенем ризику розвитку тромбозу. Дослідження проводилося на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні № 17. Загальна ефективність застосування беміпарину розцінена як висока у 98,3 % випадків.

Низькомолекулярний гепарин беміпарин — ефективний препарат для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із високим ступенем ризику розвитку тромбозу, прооперованих із приводу злоякісних новоутворень легенів.

Ключові слова: венозний тромбоемболізм, низькомолекулярні гепарини, беміпарин.

UDC 616.14-005.-616-005.1-06

S. O. Dubrov, F. S. Glumcher, O. O. Gavrilenko, S. O. Tarasenko, A. M. Semyankiv

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS IN THORACIC SURGERY

This article presents the results of a study of efficacy and safety of the bemiparin sodium for the prevention of thromboembolic complications in 116 patients operated on for lung cancer at high risk of thrombosis. The study was conducted on the basis of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Clinical Hospital N 17 in Kyiv. The overall effectiveness of bemiparin is regarded as high in 98.3% of cases.

Low-molecular-weight heparin — bemiparin is an effective for prevention of venous thromboembolism complications in patients at high risk of thrombosis, which undergoing thoracic surgery for malignant tumors of the lung.

Key words: venous thromboembolism, low-molecular heparins, bemiparin.