

ВПЛИВ ПОЧАТКУ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ НА ЧАСТОТУ ГЕМОРАГІЧНИХ І ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМОЮ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Частота нових тромботичних ускладнень щороку становить, за різними даними, від 60 до 160 випадків на 100 000 населення, з яких на частку тромбоемболії легеневої артерії припадає 30–60 на 100 000 [1]. Тому проведення тромбoproфілактики залишається актуальним, незважаючи на постійне вдосконалення її стандартів. Найновішими стандартами щодо тромбoproфілактики сьогодні є рекомендації Британського інституту клінічних стандартів (NICE) [1].

Відповідно до цих стандартів, починати тромбoproфілактику потрібно якомога раніше від моменту появи ризиків тромботичних ускладнень і продовжувати до тих пір, поки існують фактори, які підвищують ризик ускладнень. Однак ці ж рекомендації містять положення, що застерігає: не слід застосовувати фармакологічну тромбoproфілактику у хворих, які мають ризики значущих кровотеч. До таких хворих належать і пацієнти, яким заплановано діагностичну люмбальну пункцію або проведення спінальної анестезії.

Більшість чинних рекомендацій визначають застосування антикоагулянтів, у т. ч. низькомолекулярних гепаринів (НМГ), як найбільш значущий ризик щодо геморагічних ускладнень нейрoаспiнальної анестезії (спінальної чи епідуральної) та «великих» периферичних блоків. Це підтвер-

джено узагальненими даними доказової медицини [2]. Крім того, травматичні хворі часто потребують оперативних втручань із підвищеним ризиком значної крововтрати, включаючи закриті техніки (інтрамедулярний остеосинтез тощо).

Таким чином, введення НМГ перед операцією у травматичних хворих може значно підвищувати ризики геморагічних ускладнень [2; 4]. Тим же часом, травматичні хворі — це пацієнти з середнім і високим ризиком тромботичних ускладнень, і вони потребують адекватної тромбoproфілактики [6; 7]. Для розв'язання цього протиріччя у пацієнтів із підвищеним ризиком геморагічних ускладнень багатьма авторами з різним ступенем аргументованості пропонувалося проведення тромбoproфілактики з її початком уже після закінчення оперативного втручання. Деякі дослідники продемонстрували можливість проведення такої тромбoproфілактики у різних груп хворих без збільшення частоти тромботичних ускладнень [1]. У дослідженнях показано не тільки відсутність відмінностей між тромботичними ускладненнями, але й зменшення ризику геморагічних ускладнень при післяопераційному початку тромбoproфілактики [5].

Післяопераційне введення антикоагулянту дозволить зменшити ризики геморагічних ускладнень і скоротити перебування хворого в стаціонарі, що

надасть додаткові економічні вигоди [1; 8]. Такий режим введення НМГ допускається сучасними рекомендаціями з тромбoproфілактики: рекомендаціями Американського коледжу торакальних лікарів (АССР), рекомендаціями Європейської асоціації анестезіологів (ESA), а також Протоколом з тромбoproфілактики МОЗ України [1; 5]. Звичайно, слід зазначити, що це зовсім не означає того, що пацієнтам з відстроченими оперативними втручаннями, яким рекомендована тромбoproфілактика, варто відкладати початок цієї профілактики, аж поки не буде виконано оперативне втручання.

Грунтуючись на фармакологічних властивостях НМГ, для тромбoproфілактики з післяопераційним початком застосовують препарат 2-ї генерації НМГ — беміпарин [7]. Опубліковані сьогодні дані рандомізованих контрольованих досліджень не дають остаточної відповіді щодо обов'язкового передопераційного введення НМГ та відкладення його на післяопераційний період [1; 6; 7], тому нами було заплановано проведення дослідження ефективності та безпечності тромбoproфілактики у травматичних хворих.

Мета роботи — визначення ефективності та безпечності різних режимів тромбoproфілактики з перед- або післяопераційним її початком.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено проспективне когортне дослідження. Критерії включення: вік пацієнта 18 років або більше; пацієнт дав згоду на участь у дослідженні, доступний для розмови; пацієнту планується виконання травматологічного оперативного втручання з приводу перелому (ів) кінцівки (ок); пацієнту планується тромбопрофілактика беміпарином профілактичними дозами (2500 або 3500 МО залежно від ступеня ризику). Критерії виключення: вік пацієнта до 18 років; не контактний або не дав згоди на участь у дослідженні; має протипоказання до застосування беміпарину.

Дані зібрані проспективно дослідниками перед операцією, на 1-шу, 3-тю та 5-ту післяопераційну добу з використанням стандартизованої анкети. Анкета включала такі блоки:

1. Демографічні й анамnestичні дані, які стосуються хвороби, оперативного втручання та супровідної патології, що може потенційно впливати на кровоточивість або тромботичні ускладнення, оцінку ризику тромботичних ускладнень.

2. Оцінка реалізації ризиків кровотечі/кровоточивості, пов'язаних з оперативним втручанням (крововтрата під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді тощо).

3. Оцінка реалізації ризиків кровотечі/кровоточивості, не пов'язаних з оперативним втручанням (великі та клінічно значущі кровотечі/кровоточивості).

Основним критерієм оцінки була крововтрата під час і після операції та наявність великих або клінічно значущих кровотечі/кровоточивості, не пов'язаних з оперативним втручанням, а також частота тромботичних ускладнень. Показники були стратифіковані так.

Крововтрата за дренажами у післяопераційному періоді: 0 — звичайна для цієї операції; 1 — значущо більша для цієї операції;

2 — критично більша (у т. ч. потребувала хірургічного втручання).

Кровоточивість рани: 0 — звичайна для цієї операції; 1 — значущо більша для цієї операції; 2 — критично більша (у т. ч. потребувала хірургічного втручання).

Додаткова терапія через кровоточивість: 0 — не проводилася; 1 — проводилася.

Зміни в коагулограмі, кількості тромбоцитів: 0 — не було; 1 — були, клінічно не значущі; 2 — були, клінічно значущі.

Крововтрата згрупована: 0 — звичайна для цієї операції; 1 — значущо більша для цієї операції; 2 — критично більша для цієї операції (у т. ч. потребувала незапланованої трансфузії препаратів крові).

Кровотечі/крововиливи у ПО період: 0 — не було; 1 — були, кровотечі/крововиливи, що відповідають критеріям «малих»; 2 — були, кровотечі/крововиливи, що відповідають критеріям «клінічно значущих» або «великих».

Клінічні ознаки тромботичних ускладнень: 0 — не було; 1 — були клінічні ознаки тромбозу глибоких вен; 2 — були клінічні ознаки тромбоемболії легеневої артерії.

Кровотечі/крововиливи, що підпадали під критерії «великих»: симптоматичні кровотечі в критичних ділянках чи органах (ретроперитонеальне, внутрішньочерепне, внутрішньоочне, спінальне, внутрішньопередсердне або перикардiale, внутрішньом'язова кровотеча з ознаками компартмент-синдрому) або інша відкрита кровотеча з клінічно серйозними наслідками (фатальна, така, що призвела до зниження гемоглобіну більше ніж на 20 г/л, або що потребувала трансфузії двох і більше доз еритроцитарної маси).

Кровотечі/крововиливи, що підпадали під критерії «клінічно значущих»: інша кровотеча, що була розцінена як клінічно значуща, але відповідає критеріям «великої», кровотечі; що

потребувала відміни антикоагулянта; спонтанна гематома на поверхні шкіри ≥ 25 см²; спонтанна кровотеча з носа/рота/глотки тривалістю 5 хв і більше; спонтанна шлунково-кишкова або ректальна кровотеча; кровотеча з ясен понад 5 хв.

Кровотечі/крововиливи, що підпадали під критерії «малих» — невеликі кровотечі/крововиливи, що не підпадають під критерії «великих» або «клінічно значущих». Вторинні результати — зміни в лабораторних показниках: коагулограмі та загальному аналізі крові. У частини пацієнтів (загалом 20 осіб: по 10 у кожній з груп дослідження) було виконано поглиблене вивчення показників гемостазу — перед операцією, у 1-й день перед введенням та у 1, 3 і 5-й день на максимумі дії беміпарину (4-та година після введення) визначали рівень анти-Ха-активності плазми, антитромбіну III, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), протеїну С і рівень D-димеру, що дозволило простежити коагулологічні зміни, пов'язані з оперативним втручанням і з профілактичним використанням НМГ.

Пацієнти були розподілені на групи залежно від початку тромбопрофілактики: до 1-ї групи зараховано хворих, тромбопрофілактику яким почали через 6 год після операції, до 2-ї групи — пацієнтів, яким тромбопрофілактику почали за 12 год до операції та раніше.

Статистичний аналіз: визначали частоту небажаних явищ, пов'язаних із геморагічними ускладненнями, а також частоту тромботичних ускладнень залежно від групи дослідження. Порівнювали частоту цих небажаних явищ за допомогою оцінки шансів їх розвитку залежно від початку тромбопрофілактики. Для оцінки статистичної значущості різниці використовували 2-бічний критерій Фішера.

Зміни лабораторних показників до операції, на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу дослідження у гру-

пах порівнювали за допомогою критерію Манна — Уїтні.

У табл. 1 і 2 наведені дані: частоти випадків у групах у вигляді пропорції частоти до загальної кількості у групах, дані лабораторних показників у вигляді медіани з квадратильним розмахом. Відношення шансів розвитку небажаних подій подано як відношення шансів з 95%-м довірчим інтервалом. Статистичну значущість оцінювали за 2-бічним критерієм Фішера. Статистично значущим вважали результат при ймовірності помилки 1-го типу менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

За період з лютого 2010 р. по грудень 2011 р. у дослідження було включено 329 пацієнтів, які відповідали критеріям включення. Всі хворі відповідали критеріям високого ризику щодо тромботичних ускладнень, тому їм було призначено НМГ дозою більше 3400 ОД (Беміпарин 3500). Відповідно до режиму тромбoproфілактики пацієнтів розподілили так: 1-ша група — 227 хворих, у яких перше введення НМГ було через 6 год після закінчення оперативного втручання, 2-га — 102 пацієнти, в яких тромбoproфілактику НМГ було почато за 12 год до операції. Не спостерігалось значущої різниці за віком, статтю, анестезіологічним ризиком (2–3-го ступеня за ASA) та спектром оперативних втручань. У табл. 1 наведено дані щодо частоти небажаних явищ (геморагічні або тромботичні ускладнення) в групах.

Наведені в табл. 1 дані свідчать про відсутність статистично значущої різниці щодо частоти розвитку геморагічних ускладнень, включаючи інтраопераційну крововтрату, кровоточивість рани, крововтрату за дренажами, та кровотечі чи крововиливи, що не пов'язані з оперативним втручанням, між пацієнтами, яким введення НМГ починали через 6 год після опе-

ративного втручання чи за 12 год до його початку. Не було значущої різниці між клінічно значущими відхиленнями значень коагулограми та потреби у додатковій терапії у зв'язку з підвищеною кровоточивістю. Відношення ризиків (95%-й довірчий інтервал) розвитку цих змін для всіх перерахованих ускладнень включав 1, що свідчило про однакову можливість більшої частоти їх розвитку у будь-якій із груп.

В обох групах спостереження в жодного пацієнта не спостерігали клінічних ознак тромботичних ускладнень, що вказувало на ефективність тромбoproфілактики — підшкірне введення НМГ (беміпарин 3500 ОД) як при режимі з передопераційним початком тромбoproфілактики, так і з початком тромбoproфілактики через 6 год після закінчення оперативного втручання.

Динаміка лабораторних змін сироваткової анти-Ха-активності, антитромбіну III, розчинних фібрин-мономерних ком-

плексів і протеїну С продемонстрована в табл. 2 за групами.

Дані, наведені в табл. 2, демонструють, що протягом усього 5 діб спостереження відсутня клінічно значуща різниця щодо показників гемостазу між групами. Анти-Ха-активність сироватки, яка є головним показником ефективності профілактики НМГ, перед операцією була статистично значущо вищою в групі з передопераційним початком їх введення, оскільки пацієнти цієї групи отримали НМГ перед операцією, але в групі з післяопераційним стартом значення знаходились у межах нормальних показників. Це свідчить про те, що природний рівень анти-Ха-активності у пацієнтів без вихідних порушень гемостазу, ймовірно, може бути достатнім за відсутності додаткових факторів ризику. Уже через добу після початку тромбoproфілактики анти-Ха-активність зростала в обох групах, що відповідало фармакокінетиці НМГ, і зберігалася підвищеною в обох групах без значущих відмінностей.

Таблиця 1

Частота небажаних явищ (геморагічних або тромботичних ускладнень) залежно від початку тромбoproфілактики

Показник	Група		Статистичні показники
	1-ша, n=227	2-га, n=102	
Збільшена крововтрата за дренажами у післяопераційному періоді	12/227	9/102	p = 0,331 OR = 1,73 [95 % 0,62–4,65]
Кровоточивість рани	8/227	3/102	p = 1 OR = 0,81 [95 % 0,14–3,49]
Додаткова терапія через кровоточивість	2/227	1/102	p = 1 OR = 1,11 [95 % 0,02–21,62]
Зміни в коагулограмі, кількості тромбоцитів	44/227	22/102	p = 0,750 OR = 1,14 [95 % 0,61–2,10]
Крововтрата згрупована	18/227	11/102	p = 0,937 OR = 1,12 [95 % 0,43–2,75]
Кровотечі/крововиливи у післяопераційному періоді	6/227	3/102	p = 1,0 OR = 1,12 [95 % 0,18–5,35]
Клінічні ознаки тромботичних ускладнень	0/227	0/102	—

Динаміка показників гемостазу в групах

Показник	Група		Тест Манна — Уїтні
	1-ша	2-га	
Анти-Ха-активність, МО·мл			
ПО	0,38 (0,31–0,40)	0,45 (0,38–0,53)	0,028
Д1д	0,51 (0,42–0,61)	0,515 (0,44–0,66)	0,650
Д1	0,56 (0,48–0,60)	0,56 (0,5–0,6)	0,910
Д3	0,635 (0,54–0,68)	0,545 (0,48–0,65)	0,307
Д5	0,56 (0,49–0,58)	0,59 (0,53–0,63)	0,571
АТ III, %			
ПО	66 (48–80)	63,5 (48–70)	0,762
Д1д	69 (42–81)	64,5 (54–68)	0,850
Д1	61 (57–79)	60 (54–65)	0,571
Д3	87 (79–90)	65,5 (56–80)	0,049
Д5	81 (68–90)	86 (82–94)	0,273
РФМК, у. о.			
ПО	3,75 (3,5–4,0)	4 (3,5–4,0)	0,650
Д1д	4,75 (4–5)	4,75 (4–5)	0,762
Д1	4 (4–5)	4,25 (3,5–5,0)	0,940
Д3	5,15 (5–6)	5,65 (5,3–7,0)	0,241
Д5	4,5 (4,0–5,5)	4,75 (4,0–5,5)	0,821
PtC, у. о.			
ПО	0,545 (0,52–0,62)	0,535 (0,52–0,62)	0,821
Д1д	0,56 (0,48–0,80)	0,53 (0,44–0,80)	0,623
Д1	0,65 (0,54–0,76)	0,7 (0,52–0,76)	0,910
Д3	0,615 (0,52–0,68)	0,56 (0,51–0,62)	0,406
Д5	0,77 (0,74–1,00)	0,71 (0,65–0,87)	0,151

Привертає увагу й те, що при цьому не спостерігалось жодних змін у показниках стандартної коагулограми (протромбіновий час, тромбіновий час, АЧТЧ). Це означає, що клінічно ефективна доза НМГ (що підтверджується змінами анти-Ха-активності сироватки) не призводить до змін у цих показниках, отже, коагулограма не може бути використана для контролю за ефективністю тромбопрофілактики НМГ.

Рівні антитромбіну III, розчинних фібрин-мономерних комплексів і протеїну С значущо не відрізнялися в групах протягом усього періоду спостереження, різниця рівня антитромбіну III на 3-тю добу хоча і була статистично значущою, але в обох групах ці показники залишалися в межах референтних значень. Високий рівень фібрин-мономерних комплексів

протягом усього післяопераційного періоду свідчив про підвищену небезпеку тромботичних ускладнень і необхідність продовження тромбопрофілактики, але значущої різниці між групами у значеннях цього показника не було. У всіх пацієнтів на кожному етапі дослідження показники D-димеру були негативними (до 0,12 мг/мл), що підтверджувало ефективність тромбопрофілактики.

Висновки

1. Післяопераційний старт з використанням НМГ (за інструкцією такий режим дозволено для беміпарину) є таким же ефективним і безпечним, як і передопераційний початок, що підтверджується динамікою ревалентних лабораторних показників і клінічними результатами лікування травматичних хворих.

2. Моніторинг стандартних показників коагулограми не дозволяє контролювати ефективність уведення профілактичних доз НМГ, лише визначення сироваткової анти-Ха-активності дозволяє лабораторно підтвердити ефект від їх застосування.

3. Для травматичних хворих з підвищеними ризиками періопераційних геморагічних ускладнень (травматичне оперативне втручання, нейраксіальні методи знеболювання, виконання потенційно небезпечних відносно гематом блоків нервів і сплетень) слід віддавати перевагу післяопераційному початку тромбопрофілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Treasure T.* NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital / T. Treasure, J. Hill // J. R. Soc Med. – 2010. – Vol. 103 (6). – P. 21021–21022.
2. *Macintyre P. E.* The scientific evidence for acute pain treatment / P. E. Macintyre, S. M. Walker // Curr Opin Anaesthesiol. — 2010. – Vol. 23 (5). – P. 623–628.
3. *The Use of Anti-Xa Assay to Monitor Intravenous Unfractionated Heparin Therapy* / A. F. Rosenberg, M. Zumberg, L. Taylor, N. Harris // Journal of Pharmacy Practice. – 2010. – Vol. 23 (3). – P. 210–216.
4. *Hirsh J.* Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / J. Hirsh, P. Chair, G. Guyatt. ; ACCP Guidelines (8th ed.) // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 71–109.
5. *Anticlotting drugs and regional anaesthetic techniques: P. comparative update of the safety recommendations* / J. Llau, J. Andres, C. Gomar [et al.] // EJA. – 2007. – Vol. 24. – P. 387–398.
6. *Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics. – P. clinical practice guidelines* / C. Samama, P. Albaladejo, D. Benhamou [et al.] // EJA. – 2006. – Vol. 23. – P. 95–116.
7. *Observational study of bempiparin, first dose administered 6 hours after surgery, in hip or knee replacement surgery* / J. Abad, A. Gomez-Qutes, J. Martinez-Gonzales [et al.] // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2007. – Vol. 36 (suppl. 1).
8. *Chapman T. M.* Bempiparin — a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis / T. M. Chapman, K. L. Goa // Drugs. – 2003. – Vol. 63 (21). – P. 2357–2377.

ВПЛИВ ПОЧАТКУ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ НА ЧАСТОТУ ГЕМОРАГІЧНИХ І ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМОЮ

Рівень Анти-Ха-активності сироватки, головного показника ефективності профілактики НМГ, зростав уже через добу після початку тромбoproфілактики в групах пацієнтів з до- та післяопераційним початком введення антикоагулянтів. Післяопераційний старт тромбoproфілактики з використанням беміпарину показує високу ефективність при зниженні ризику інтраопераційних кровотеч.

Ключові слова: тромбoproфілактика, низькомолекулярні гепарини, анти-Ха-активність, беміпарин.

INFLUENCE OF EARLY THROMBOPROPHYLAXIS IN THE HEMORRHAGIC AND THROMBOTIC COMPLICATIONS RATE IN PATIENTS WITH TRAUMA

The level of anti-Xa-activity of serum, the main indicator of low molecular weight heparin's effectiveness prevention, increased one day after initiation of thromboprophyllaxis in both groups of patients. Postoperative start of thromboprophyllaxis with bemiparin reveals high efficacy in reducing the risk of intraoperative bleeding.

Key words: thromboprophyllaxis, low molecular weight heparins, anti-Xa-activity, bemiparin.

УДК 616.1:616-006

И. И. Тютрин, *д-р мед. наук, проф.*,

В. В. Удут, *д-р мед. наук, проф.*,

В. Ф. Клеменкова,

Т. А. Семиглазова

НИЗКОЧАСТОТНАЯ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ — ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия, ФГБУ «НИИ Фармакологии» СО РАМН, Томск, Россия

Введение

Несмотря на стремительное развитие клинко-лабораторной диагностики в современной медицине, интегративная оценка функционального состояния одной из основополагающих гомеостатических систем организма — системы гемостаза — остается весьма и весьма условной. Существующие ныне тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев, методы определения физиологических антикоагулянтов, маркеры активации фибринолиза дают лишь фрагментарную информацию, не позволяющую судить о состоянии гемостаза как о единой системе, функционирующей комплексно и неразрывно внутри своих звеньев [3; 5; 8]. По сути, сегодня мы пытаемся получить представление о системе гемостаза у конкретного индивида в ситуа-

ции напряжения и взаимодействия всех функциональных звеньев по немногим доступным для определения тестам, которые, как отдельные хаотичные и разрозненные куски мозаики, не дают представления о цельной картине. Длительность пробоподготовки, использование цитратной плазмы, низкая чувствительность рутинных тестов к дефициту плазменных факторов свертывания, отсутствие унификации и стандартизации методики в ряде случаев приводят к несопоставимым результатам и делают невозможной оценку истинного состояния гемостатического потенциала [1; 4; 8].

Инструментальные методы исследования (например тромбозластография — ТЭГ) привлекают особое внимание клиницистов в связи с исключительными возможностями оперативной оценки функциональ-

ного состояния гемостаза и характера взаимодействия составляющих ее звеньев, простотой выполнения и экономичностью [2; 6; 7; 9; 10]. Однако общее число исследований с использованием ТЭГ в целом не превышает 10–15 % от общего количества работ по оценке системы гемостаза согласно общепринятым биохимическим методикам. На наш взгляд, этому способствуют несколько причин:

— отсутствие отечественных приборов, в полной мере удовлетворяющих ученых;

— высокая стоимость зарубежных приборов;

— недостаточная чувствительность и стандартизация инструментальных исследований [5].

Некоторых из перечисленных недостатков лишена низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ).

Основанный на принципе НПТЭГ, комплекс АРП-01М