

Первичная профилактика венозных тромбоемболических осложнений у пациентов после венэктомии

А.И.Кириенко, А.В.Миронов, Е.А.Захарова,
Е.П.Москаленко
ГБУЗ Городская клиническая больница №1
им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохра-
нения г. Москвы
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России

Венозные тромбоемболические осложнения могут наблюдаться практически после любого хирургического вмешательства, что ставит острый вопрос о мерах по их первичной профилактике. В статье приводятся результаты исследования по использованию бемипарина в качестве средства первичной профилактики венозных тромбозов после венэктомии, подтверждающие эффективность препарата и безопасность его использования.

Ключевые слова: венэктомия, венозный тромбоз, первичная профилактика, бемипарин.

Primary Prevention of Thromboembolism after Venectomy

A.I.Kirienko, A.V.Mironov, E.A.Zakharova,
E.P.Moskalenko
N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow
N.I.Pirogov Russian National Research
Medicine University, Moscow

Venous thromboembolism could develop after almost any surgery, so its' prevention is essential. The paper presents the results of the trial of bemiparin usage for primary prevention of venous thromboembolism after venectomy, confirming that this drug is effective and safe for that indication.

Keywords: venectomy, venous thrombosis, primary prevention, bemiparin.

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) послеоперационного периода – неременный спутник фактически любого вида вмешательства, сопряженных с любым анестезиологическим пособием. Кровопотеря, иммобилизация, непосредственное воздействие на стенку сосуда и мно-

жество других причин определяют риски формирования венозного тромбоза. Ранее опубликованные данные нашей клиники о частоте возникновения таких осложнений у больных после венэктомии [1] заставили нас рассматривать данных пациентов с точки зрения повышенной вероятности формирования тромбоза в системе нижней полой вены и использовать наиболее прогрессивные методы первичной профилактики. Тем более вызывает некоторое недоумение утверждение о равнозначности течения послеоперационного периода у больных с проведенной первичной профилактикой низкомолекулярными гепаринами и без нее [2]. В качестве безальтернативного варианта авторами регламентируется использование адекватной компрессии оперированной конечности без какого-либо фармакологического воздействия на систему гемостаза. Имея обширный опыт выявления и лечения подобных осложнений в этой категории больных, был инициирован конкурентный проект, основанный на данных, полученных ранее.

Основной целью исследования явилось определение преимуществ и возможных недостатков применения низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах у пациентов после радикальной венэктомии.

Материал и методы

В настоящее проспективное исследование были включены 60 пациентов с разными стадиями варикозной болезни нижних конечностей. Не были исключены специальные критерии включения/исключения больных. Исследование носило поперечный характер и длилось 1 мес.

Средний возраст больных составил $49,20 \pm 12,51$ года (доверительный интервал – ДИ $45,97-52,43$). Число женщин значительно преобладало над числом мужчин, однако достоверных отличий выявлено не было ($p=0,648$); табл. 1.

Все больные перенесли оперативное вмешательство на 2-е сутки госпитализации в плановом порядке после предварительного выполнения ультразвукового ангиосканирования, результаты которого представлены в табл. 2.

У большинства больных ($n=50$) отмечалось сочетанное поражение клапанного аппарата. Ни у одного из пациентов не было выявлено признаков венозного тромбоза и посттромботических изменений в системе нижней полой вены.

Все больные были распределены на две группы в зависимости от риска послеоперационного тромбоза – средний ($n=33$) и высокий ($n=27$). Средний возраст 1-й группы составил $45,06 \pm 10,25$ (ДИ $42,01-49,18$); 2-й – $54,26 \pm 13,32$ (ДИ $48,66-59,33$; $p=0,004$). Представленные значения p объяснимы критериями стратификации риска и прогнозируемы (табл. 3).

Достоверных отличий по гендерному соотношению между группами риска выявлено не было ($p=1,0$).

В исследование вошли больные с разными стадиями хронической венозной недостаточности (ХВН), при этом анализ распределения пациентов в зависимости от группы риска не показал достоверных отличий.

Сведения об авторе:

Кириенко Александр Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Статья опубликована в журнале Consilium medicum. Хирургия. 2014; 1: 20–22.

Пол	До 30 лет	30–50 лет	Старше 50 лет	Всего
Мужчина	2	6	5	13
Женщина	2	17	28	47

Клапанная недостаточность	Число больных
• большой подкожной вены справа	36
• большой подкожной вены слева	38
• малой подкожной вены справа	5
• малой подкожной вены слева	8

Пол	Средний риск	Высокий риск	Всего
Мужчина	7	6	13
Женщина	26	21	47
Всего	33	27	60

У большинства пациентов с варикозной болезнью (n=45) в 75% диагностирована СЕАР III. Доля больных с менее высокими стадиями была минимальной и составляла 6,7% (табл. 4).

Всем пациентам была выполнена радикальная венэктомия в бассейне только одной пораженной вены на одной конечности. В послеоперационном периоде в зависимости от степени риска все больные получали профилактическую дозу антикоагулянтов.

В группе среднего риска – Бемипарин в дозе 2500 ЕД 1 раз в день под кожу живота 7 сут; высокого – 3500 ЕД 1 раз в день 10 сут. На 3–4-е сутки всем пациентам проводился контроль уровня тромбоцитов для исключения гепарининдуцированной тромбоцитопении. Средний срок госпитализации составлял $5,6 \pm 0,8$ сут. При выписке больного из стационара ранее срока прерывания первичной антикоагулянтной профилактики препарат выдавался пациенту для ее продолжения в амбулаторных условиях. Compliance составляла более 98%. Обязательным условием являлось соблюдение режима физической активности и эластической компрессии. Фактически все больные соблюдали данные рекомендации.

Больным со средним риском формирования

СЕАР	Число больных		p
	Средний риск	Высокий риск	
2	3	1	0,620
3	28	17	0,073
4	1	4	0,164
5	1	3	0,318
6	0	2	

ВТЭО после радикальной венэктомии на 7-е сутки, а пациентам с высоким риском – на 10-е сутки выполнялись осмотр и ультразвуковое ангиосканирование вен обеих нижних конечностей или окавального сегмента.

Результаты и обсуждение

Ни у одного пациента не было выявлено признаков нагноения послеоперационной раны. Лишь в одном случае на 4-е сутки констатируется наличие гематомы послеоперационной раны объемом 80 см³, что потребовало проведения пункции. У всех пациентов раны зажили первичным натяжением. Также нами не было зафиксировано ни одного случая ге-

Информация о препарате	ЦИБОР® Бемипарин натрия Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ
<p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ</p> <p>Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).</p> <p>Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. <i>Абсорбция:</i> после подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка $0,34 \pm 0,08$ и $0,45 \pm 0,07$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ и $2,03 \pm 0,25$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. <i>Эли-</i></p>	<p><i>минация:</i> при введении бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.</p> <p>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</p> <ul style="list-style-type: none"> • профилактика тромбозов у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; • профилактика тромбозов у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); • вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; • профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. <p>Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Состав, Характеристика – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.</p>

Пол	Средний риск	Высокий риск	<i>p</i>
Мужчина	1	1	1,0
Женщина	1	1	1,0
Всего	2	2	

парининдуцированной тромбоцитопении.

В качестве конечной точки исследования было обозначено наличие/отсутствие венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии на момент окончания проведения антикоагулянтной профилактики (табл. 5).

В 5 (8,3%) случаях нами в послеоперационном периоде выявлен тромбоз глубоких вен ипсилатеральной конечности. Ни одного случая тромботического поражения контралатеральной конечности не зафиксировано. В трех случаях при ультразвуковом ангиосканировании верифицирован тромбоз камбаловидных и суральных вен. Сочетанное поражение перфорантных и глубоких вен наблюдалось в одном случае. Тромбоз культы большой подкожной вены ($n=1,5$ см) без перехода на общую бедренную вену имел место у одного пациента. Во всех случаях больные тщательно соблюдали рекомендации, не пропуская ни одной инъекции препарата.

Все пациенты далее получали терапевтические дозы антикоагулянтов с последующим переводом на антагонисты витамина К в течение 3 мес.

Случаев поражения выше уровня подколенной вены и клинически значимых эпизодов тромбоэмболии легочных артерий зафиксировано также не было.

Наше исследование подтверждает, что после радикальной флебэктомии чаще развивается изолированный дистальный тромбоз. Вполне закономерно, что в условиях отсутствия обязательной послеоперационной ультразвуковой диагностики без специфических клинических проявлений анализируемые

осложнения остаются в большинстве случаев недиагностированными. Нами не получено достоверных отличий в частоте развития ВТЭО у пациентов после радикальной венэктомии в зависимости от риска, пола и, соответственно, стадии ХВН.

Обязательное использование низкомолекулярного гепарина (Бемипарина) в послеоперационном периоде позволило снизить частоту возникновения ВТЭО с 18,3 до 6,6% ($p=0,001$). Безусловно, подобное утверждение имеет ряд ограничений. Ранее проведенное на базе ГКБ №1 наблюдательное исследование [1], выявившее столь высокую частоту тромботических осложнений, проходило годом ранее настоящей работы, т.е. представленные данные не подвергнуты классической рандомизации и не являются триальным проектом. Между тем особую ценность исследования представляют единая база и специалисты, выполнявшие хирургическое вмешательство, т.е., кроме временного интервала, разделявшего части исследования, можно уверенно утверждать о прочих равных условиях. Таким образом, относительный риск возникновения ВТЭО у пациентов после радикальной венэктомии – 0,37 (95% ДИ 0,13–0,96), что позволяет рассматривать использование Бемипарина в качестве возможной меры первичной профилактики ВТЭО у этой категории больных.

Литература

1. Боренштейн А.И., Юмин С.М., Мишакина Н.Ю. и др. Венозные тромбоэмболические осложнения у больных, перенесших флебэктомию при варикозной болезни нижних конечностей. Флебология. 2012; 4: 11–5.
2. San Norberto Garcia EM, Merino B, Taylor JH et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism after varicose vein surgery in moderate-risk patients: a randomized, controlled trial. *Ann Vasc Surg* 2013; 27 (7): 940–6.