

Новий спосіб профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит

В.Є.Вансович, Ю.М.Котік

Одеський державний медичний університет
Одеса, Україна

Метою дослідження було оцінити доцільність фармакологічної тромбопрофілактики венозних тромбоемболічних ускладнень, ступінь ризику їх у пацієнтів, яким планується оперативне лікування з приводу гострого калькульозного холециститу, ефективність та безпеку проведення тромбопрофілактики беміпарином. Доза препарату «Цибор®» (2500 МО або 3500 МО) призначалася в залежності від наявності у пацієнта одного чи декількох факторів ризику розвитку тромботичного ускладнення згідно з класифікацією Evanston Northwestern Healthcare. Під наглядом знаходилося 50 пацієнтів з діагнозом жовчокам'яна хвороба, гострий калькульозний холецистит віком від 18 до 69 років, яким була виконана лапароскопічна холецистектомія. Кількість хворих з наявними факторами ризику, яким була показана тромбопрофілактика фармакологічними засобами, була 43 особи, що складало 86% від загальної кількості прооперованих. Високий ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень (два та більше факторів ризику) встановлений у 84% хворих. Тромбопрофілактика венозних тромбоемболічних ускладнень беміпарином («Цибор®») у пацієнтів, які оперуються з приводу калькульозного холециститу, з додатковими факторами ризику (вік, варикозна хвороба, сімейний анамнез тромбозів та ін.) є ефективною та безпечною — не зафіксовано жодного випадку розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень, кровотеч. Гематоми на місці ін'єкції спостерігались у 7% пацієнтів.

Ключові слова: венозні тромбоемболічні ускладнення, фактори ризику, низькомолекулярні гепарини, беміпарин.

Вступ

За даними світової статистики, частота розвитку гострих тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді становить до 20% випадків, що свідчить про їхню поширеність [1]. У даної групи ускладнень головним чином входять тромбоз глибоких вен кінцівок (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) [2, 3]. Остання являє собою дуже небезпечне ускладнення, що є безпосередньо причиною летальних випадків. Частота ТЕЛА складає до 40-70 випадків на 100 тис. населення [4], що складає приблизно 8-10% від загальної кількості хворих, що оперувалися за наявності у них ТГВ [5].

Серед причин летальних випадків у розвинутих країнах ТЕЛА займає 4 місце, а серед серцево-судинних чинників — 3 місце за частотою після інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу.

Наявне зростання частоти легеневих тромботичних ускладнень у вигляді тромбозів ділянок легеневої артерії у прооперованих хворих з

групи високого ризику, поліморфізм клінічної картини, тяжкість перебігу та лікування цього патологічного стану вирішують практичну значимість проблеми ТЕЛА [6]. При цьому в перші години від початку розвитку ускладнення летальні випадки спостерігають майже у 40% пацієнтів, які не отримали адекватного лікування, тоді як за умов своєчасної патогенетичної профілактики та терапії показник негативного результату можна знизити до 10% [7, 8]. Основною причиною ТЕЛА є тромби, що «відірвалися» з місця його утворення (як правило, це зони запалення або варикозу у венозній системі нижніх кінцівок). Ці тромби, як правило, утворюються у стегновій, клубовій або нижній порожній вені — понад 68% усіх випадків венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ).

Частота ТЕЛА серед причин летальності складає 7,2% [9]. Ризик розвитку ТЕЛА при тромбозі клубово-стегнового сегмента складає 40-50%, при тромбозі вен гомілок — 1-5% [10, 11].

Наявність гострого процесу в черевній порожнині обумовлює невідкладний характер операції та унеможливає довготривале за часом обстеження та лікування цієї супутньої патології. Тому питання адекватної профілактики та визначення чітких показників щодо профілактики розвитку ТЕЛА у хворих з високою ймовірністю її розвитку є нагальною проблемою, що потребує пошуку способів її вирішення.

Крім наявності варикозу та венозної недостатності у венозній системі нижніх кінцівок, факторами ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень вважають похилий та старечий вік хворих, гіподинамію, факт оперативного втручання, злоякісні новоутворення, хронічну серцеву недостатність, вагітність та пологи, гепариніндуковану тромбоцитопенію, ожиріння, хворобу Крона, еритремію, нефротичний синдром та деякі спадкові фактори (гомоцистинурія, дефіцит антитромбіну III, протеїнів С та S, дисфібриногенемія) [12, 13].

За прийнятими в усьому світі критеріями факторів ризику тромбозів (J.A.Carpini, Evanston Northwestern Healthcare) [14] кожний фактор ризику оцінюється в певній кількості балів. Так, вік пацієнтів 41-60 років, наявність варикозу вен, набряк нижніх кінцівок та ожиріння оцінюються в 1 бал; вік 60-74 роки, широкі оперативні втручання (більш ніж 45 хв.) та лапароскопічні операції оцінюються в 2 бали; вік хворих більше 75 років, сімейний анамнез тромбозів та спадкові фактори ризику оцінюються в 3 бали. Найбільший ризик складає наявність у хворого інсультів, переломів крупних кісток та множинні травми, які оцінюються в 5 балів. Підраховуючи кількість балів за наявними у пацієнта факторами ризику, можна прогнозувати та мати критерії призначення засобів специфічної профілактики ТЕЛА в оперованих хворих за принципами доказової медицини. Крім того, згідно з останніми рекомендаціями по тромбoproфілактиці Американської колегії торакальних лікарів (ACCP 8th Edition), оновлені дані щодо профілактики тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок і пов'язаних з ними тромбоемболічних ускладнень у різних клінічних ситуаціях [14].

Основними препаратами, що застосовують для профілактики тромботичних ускладнень, є прямі антикоагулянти, і серед них найпоширенішими є препарати гепарину. Останнім часом широке поширення набували низькомолекулярні гепарини (НМГ), зокрема ардепарин (норміфло), парнапарин (флюксум), ревіпарин (кліварин), сандопарин (моноемболекс),

тінзапарин (логіпарин, іннохеп), дальтепарин (фрагмін), надропарин (фраксипарин), еноксапарин (клексан, ловенокс), беміпарин («Цибор[®]»). Останній НМГ — беміпарин (препарат «Цибор[®]») відноситься до другої генерації НМГ, яка має суттєві відмінності, а саме найнижчу молекулярну вагу (3600 Да), найвищу селективність — співвідношення анти-Ха/анти-Па-факторної активності 8:1. Максимальна анти-Ха активність у плазмі крові досягається вже через 2-3 год. Анти-Па активність препарату у профілактичних дозах не визначається. При введенні препарату в дозах від 2500 МЕ до 12500 МЕ час напіввиведення складає біля 5-6 год., тому препарат призначають 1 раз на добу. Абсорбція та елімінація препарату визначаються лінійною кінетикою першого порядку [16].

Враховуючи наявні переваги даного препарату над іншими НМГ, був застосований препарат беміпарин (препарат «Цибор[®]») для профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу гострого калькульозного холециститу.

Метою дослідження було оцінити доцільність фармакологічної тромбoproфілактики венозних тромбоемболічних ускладнень, ступінь ризику венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів, яким планується оперативне лікування з приводу гострого калькульозного холециститу, ефективність та безпеку проведення тромбoproфілактики беміпарином.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 50 пацієнтів з діагнозом жовчно-кам'яна хвороба, гострий калькульозний холецистит віком від 18 до 69 років, яким була виконана лапароскопічна холецистектомія. Дослідження проведено на базі хірургічних клінік міської клінічної лікарні №9 м. Одеси протягом двох місяців 2009 р. Використовувалася лапароскопічна апаратура фірми Carl Storz.

З метою профілактики тромботичних ускладнень у склад звичайної схеми медикаментозної терапії препарат «Цибор[®]» починали вводити через 6 год. після операції. Доза препарату (2500 МО або 3500 МО) призначалася в залежності від наявності у пацієнта одного чи декількох факторів ризику розвитку тромботичного ускладнення згідно з класифікацією Evanston Northwestern Healthcare [14] (варикозна хвороба нижніх кінцівок з наявністю венозної недостатності за даними доплерометрії, ожиріння, сімейний анамнез тромбозів, застійна серцева недостатність, онкологічні захворюю-

Таблиця 1
Розподіл пацієнтів за віком (n=50)

Вік хворих	18-25	26-35	36-49	50-75
Чоловіки, n=17	1	2	6	8
Жінки, n=33	2	7	13	11

вання в анамнезі). У табл. 1 наведений розподіл пацієнтів за віком.

Слід зазначити той факт, що згідно з наведеною міжнародною номенклатурою фактором ризику є вік хворих вище 40 років, тому за віковою ознакою «Цибор[®]» призначали саме хворим останніх двох наведених вікових груп загальною кількістю 38 осіб. Тромбопрофілактика препаратом «Цибор[®]» призначалась пацієнтам віком менше 40 років при надлишковій вазі тіла (ожиріння II-III ступеня) (2 особи), наявності сімейного анамнезу тромбозів вен кінцівок (1 пацієнт) та варикозній хворобі вен (2 пацієнти). Таким чином, кількість хворих з наявними факторами ризику, яким була показана тромбопрофілактика фармакологічними засобами, склала 43 особи, питома вага від загальної кількості прооперованих — 86%. Середній вік хворих, які отримували беміпарин, складав 54,6±8,2 року. Усім хворим проводили лабораторні дослідження показників коагулограми (протромбіновий індекс, фібриноген, час зсідання крові, кількість тромбоцитів) з метою виявлення значних порушень у системі гемостазу.

Критеріями ефективності тромбопрофілактики беміпарином були:

1 наявність/відсутність тромботичних ускладнень на 7-10 добу після початку терапії.

Критеріями безпеки тромбопрофілактики беміпарином були:

1 наявність/відсутність кровотеч;

2 особливості індивідуальної локальної реакції за кількістю гематом у місці ін'єкції;

3 рівень тромбоцитів.

Враховуючи зазначені вище властивості беміпарину, препарат «Цибор[®]» вводили підшкірно 1 раз на добу, починаючи з 6 год. після

Таблиця 3
Клінічні ознаки ефективності застосування препарату «Цибор[®]» протягом терміну лікування пацієнтів (n=43)

Показники	Кількість, n	
		%
Наявність ускладнень загоєння ран	2	4,6
Наявність тромботичних ускладнень на 7-10 добу після початку терапії	—	—
Наявність кровотеч	—	—
Наявність гематом на місці ін'єкції	3	7,0

Таблиця 2
Розподіл хворих, яким призначали «Цибор[®]», за наявністю факторів ризику розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді (n=43)

Фактори ризику	Кількість хворих	
	до 40 років	більше 40 років
Варикозна хвороба нижніх кінцівок з наявністю венозної недостатності за даними доплерографії	2 (4,6%)	9 (21,0%)
Ожиріння	2 (4,6%)	11 (25,6%)
Сімейний анамнез тромбозів	1 (2,3%)	7 (16,3%)
Застійна серцева недостатність	0	3 (7,0%)
Онкологічні захворювання в анамнезі	0	2 (4,6%)
Немає вказаних факторів	0	6 (14,0)

ляопераційного періоду, загальним курсом 7 діб. Вибір дози беміпарину (2500 або 3500 МО) визначався наявністю або комбінацією факторів ризику та змінами в коагулограмі. Перед операцією та на 7-10 добу всім хворим проводилася доплерографія нижніх кінцівок з метою визначення початкових форм або встановлення ступеня венозної недостатності нижніх кінцівок як одного з факторів ризику, контролю ефективності проведеної тромбопрофілактики.

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням пакета прикладних програм Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл хворих за наявністю факторів ризику розвитку тромботичних ускладнень наведено у табл. 2.

При наявності у хворих більше одного із зазначених факторів ризику препарат «Цибор[®]» призначали в дозі 3500 МО для високого ризику ВТЕУ (36 хворих — 84%), у решти випадків доза препарату складала 2500 МО — для помірною ризику ВТЕУ (7 пацієнтів — 16%).

Таблиця 4
Зміни показників коагулограми під час проведення тромбопрофілактики, n=43

Показники	Термін спостереження		
	До введення	5 доба	10 доба
Час зсідання, хв.	3,9±1,3	4,01±2,0	4,5±1,4
Фібриноген, г/л	2,8±0,1	2,6 0,3	2,2±0,2
Протромбіновий індекс, %	95	101	97
Кількість тромбоцитів, г/л	195±23	260±27	245±18

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цих хворих проводилася клінічна оцінка проведеної тромбопрофілактики, результати якої наведені в табл. 3 та 4.

Окремо слід зазначили, що за умов застосування беміпарину ускладнень у вигляді ТЕЛА та ТГВ при контролі за допомогою доплерографії нижніх кінцівок у післяопераційному періоді не спостерігалось.

Аналіз показників коагулограми (табл. 4) підтверджує мінімальний вплив беміпарину на стандартні показники, що опосередковано підтверджує локалізацію його впливу саме на Ха-факторну ланку зсідання крові.

Ускладнень з боку післяопераційних проколів не відмічено.

Висновки

1. Питома вага оперованих хворих, яким показана фармакологічна тромбопрофілактика, складає 86% від загальної кількості прооперованих.

2. Високий ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень (два та більше факторів ризику) встановлений у 84% хворих. Таким пацієнтам показано застосування низькомолекулярних гепаринів у високих дозах, наприклад «Цибор®» 3500 МО на добу.

3. Тромбопрофілактика венозних тромбоемболічних ускладнень беміпарином у пацієнтів, які оперуються з приводу калькульозного холециститу, з додатковими факторами ризику (вік, варикозна хвороба, сімейний анамнез тромбозів та ін.) є ефективною та безпечною — не зафіксовано жодного випадку розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень, кровотеч. Гематоми на місці ін'єкції спостерігались у 7% пацієнтів.

4. Рекомендовано використання беміпарину (препарат «Цибор®») у широкій клінічній практиці щодо профілактики тромбозу глибоких вен кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії у післяопераційному періоді у хворих на гострий калькульозний холецистит.

Література

1. Widmer L.K. Venen-, Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheiten bei Berufstätigen: epidemiologische Untersuchung / L.K.Widmer, H.B.Stahelin, C.Nissen [et al.] — Basler Studie I-III, 1981. — P. 1959-1978.
2. Silverstein M.D. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study / M.D.Silverstein, J.A.Heit, D.N.Mohr [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 23. — P. 585-593.
3. Nordstrom M. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population / M.Nordstrom, B.Lindblad, D.Bergqvist, T.Kjelstrom // J. Intern. Med. — 1992. — Vol. 232. — P. 155-160.
4. Anderson F.A. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / F.A.Anderson, H.B.Wheeler, R.J.Goldberg [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1991. — Vol. 151. — P. 933-938.
5. Beyth R.J. Long-term outcome of deep vein thrombosis / R.J.Beyth, A.M.Cohen, C.S.Landefeld // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 1031-1037.
6. Тарасенко В.С. Анализ профилактики и лечения тромбоемболии легочной артерии / В.С.Тарасенко, Н.А.Левашко, В.В.Бобылев, В.В.Вдовенко / Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сб. трудов научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа. — Оренбург, 2001. — С. 65-66.
7. Яковлев В.Б. Тромбоемболия легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре (распространенность, диагностика, лечение, организация специализированной медицинской помощи): дисс. ... докт.мед.наук / В.Б.Яковлев. — М., 1995. — 47 с.
8. Rich S. Тромбоемболия легочной артерии. В кн.: Кардиология в таблицах и схемах / S.Rich / Под. ред. М.Фрида и С.Грайнс. — М.: Практика, 1996. — С. 538-548.
9. Савельев В.С. Массивная эмболия легочных артерий / В.С.Савельев, Е.Г.Яблоков, А.И.Кириенко. — М.: Медицина, 1990. — 336 с.
10. Geerts W.H. Prevention of Venous Thromboembolism / W.H.Geerts, J.A.Heit, G.P.Clagett [et al.] // Chest. — 2001. — Vol. 119. — P. 132-175.
11. Turpie A.G. Setting a standard for venous thromboembolism prophylaxis / A.G.Turpie // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2001. — Vol. 58 (suppl. 2). — P. 18-23.
12. Stein P.D. Venous thromboembolic disease: comparison of the diagnostic process in men and women / P.D.Stein, R.D.Hull, K.C.Patel [et al.] // Archives of Internal Medicine. — 2003. — Vol. 163 (14). — P. 1689-1694.
13. Badimon L. Pathogenesis of thrombosis. In: Thrombosis in cardiovascular disorders / L.Badimon, J.J.Badimon, V.Fuster. — Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1992. — P. 17-39.
14. 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. — №2 (suppl. 5). — P. 12-19.
15. Geerts W.H. Prevention of venous thromboembolism: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) / W.H.Geerts, D.Bergqvist, G.F.Pineo [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381-453.
16. Martinez-Gonzales J. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism / J.Martinez-Gonzales, L.Vila, C.Rodriguez // Expert Review of Cardiovascular Therapy. — 2008. — Vol. 6. — №6. — P. 793-802.

В.Е.Вансович, Ю.М.Котик. Новый способ профилактики тромбоэмболических осложнений у больных острым калькулезным холециститом. Одесса, Украина.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, факторы риска, низкомолекулярные гепарины, бемипарин.

Целью исследования было оценить целесообразность фармакологической тромбопрофилактики венозных тромбоэмболических осложнений, степень риска их у пациентов, которым планируется оперативное лечение по поводу острого калькулезного холецистита, эффективность и безопасность проведения тромбопрофилактики бемипарином. Доза препарата «Цибор®» (2500 МЕ или 3500 МЕ) назначалась в зависимости от наличия у пациента одного или нескольких факторов риска развития тромботических осложнений согласно классификации Evanston Northwestern Healthcare. Под наблюдением находилось 50 пациентов с диагнозом желчно-каменная болезнь, острый калькулезный холецистит в возрасте от 18 до 69 лет, которым была выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Количество больных с имеющимися факторами риска, которым была показана тромбопрофилактика фармакологическими средствами, было 43 человека, что составило 86% от общего числа прооперированных. Высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (два и более факторов риска) установлен у 84% больных. Тромбопрофилактика венозных тромбоэмболических осложнений бемипарином («Цибор®») у пациентов, оперируемых по поводу калькулезного холецистита, с дополнительными факторами риска (возраст, варикозная болезнь, семейный анамнез тромбозов и др.) является эффективной и безопасной — не зафиксировано ни одного случая развития венозных тромбоэмболических осложнений, кровотечений. Гематомы на месте инъекции наблюдались у 7% пациентов.

V.E.Vansovich, Y.M.Kitten. New method of prevention of thromboembolic complications in patients with acute calculous cholecystitis. Odessa, Ukraine.

Key words: venous thromboembolic complications, risk factors, low molecular weight heparins, bempiparin.

The aim of the study was assessment of pharmacologic thromboprophylaxis of venous thromboembolism, risk assessment of venous thromboembolism at patients who have planned surgical treatment for acute calculous cholecystitis, evaluation of the effectiveness and safety of thromboprophylaxis bempiparin. The dose of the drug «Zibor®» (2500 IU or 3500 IU) is determined according to the availability of patient one or more risk factors for thrombotic complications, according to the classification of Evanston Northwestern Healthcare. Under observation were 50 patients with a diagnosis of cholelithiasis, acute calculous cholecystitis, aged 18 to 69 years who underwent laparoscopic cholecystectomy. 43 patients representing 86% of the total number of operated were with existing risk factors thereby they were recommended for thromboprophylaxis by pharmacological drugs. High risk of venous thromboembolism (two or more risk factors) is installed in 84% of patients. Thromboprophylaxis of venous thromboembolism with LMWH («Zibor®») in patients operated with calculous cholecystitis with additional risk factors (age, varicose disease, family history of thrombosis, etc.) is effective and safe — any case of venous thromboembolism or major bleeding was no registered. Hematomas at the injection site were observed in 7% of patients.

Надійшла до редакції 11.01.2010 р.