

УДК 615.017



Н. В. Якимчук<sup>1</sup>, І. В. М'ястківська<sup>1</sup>, Р. Ю. Вододюк<sup>1</sup>,  
О. О. Буднюк<sup>1</sup>, П. І. Пустовойт<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет

<sup>2</sup> Одеська обласна клінічна лікарня

## БЕЗПЕЧНІСТЬ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ У ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**Мета роботи** — вивчити безпечність тромбопрофілактики еноксапарином натрію, зокрема щодо впливу на імунну систему хворих з помірним ризиком венозного тромбоемболізму, яким виконали лапароскопічну холецистектомію.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 30 хворих із калькульозним холециститом, яким у 2017 р. виконали лапароскопічну холецистектомію. Вік хворих — від 54 до 67 років. Більшість пацієнтів були жінками — 25 осіб (83,3%), 5 (16,7%) осіб — чоловіки. Ризик загальної анестезії за ASA становив у середньому ( $3,3 \pm 0,6$ ) бала, найчастіше — 3 бали. Усі хворі мали помірний ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень. Пацієнтів розподілили на дві групи. У контрольній групі ( $n = 15$ ) тромбопрофілактику в післяопераційний період здійснювали оригінальним еноксапарином натрію, в основній ( $n = 15$ ) — препаратом «Фленокс» (ПАТ «Фармак», Україна). Вивчення імунограми проводили до оперативного втручання і на 2-гу добу післяопераційного періоду після призначення еноксапарину натрію.

**Результати та обговорення.** Між групами не виявлено відмінностей (за критерієм Манна—Уїтні) до початку тромбопрофілактики. Це свідчило про гомогенність груп. На другому етапі дослідження показники лімфоцитарного профілю в обох групах були в межах норми ( $p > 0,05$ ). Між групами не зафіксовано статистично значущої відмінності за показниками імунограми.

**Висновки.** За впливом на антикоагуляційні властивості крові та профілем безпечності еноксапарин натрію («Фленокс» ПАТ «Фармак») можна вважати безпечним та ефективним препаратом для тромбопрофілактики в пацієнтів з помірним ризиком венозного тромбоемболізму.

■

**Ключові слова:** холецистит, тромбопрофілактика, еноксапарин, безпечність, імунітет.

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТУ) — потенційно небезпечні ускладнення для життя у хворих, які перенесли хірургічне втручання. У госпіталізованих пацієнтів ВТУ є провідною причиною смерті (близько 10—12%) [3].

При проведенні оперативних втручань у пацієнтів, які не отримували тромбопрофілактику, частота тромбозів глибоких вен становить від 15 до 30%, а розвитку фатальної емболії легеневої артерії — від 0,2 до 0,9% [4, 5].

Серед медикаментозних методів профілактики венозного тромбоемболізму найпоширеніший — використання низькомолекулярних гепаринів. Це пов'язано з багатьма чинниками: наявністю специфічних захворювань, які призводять до виникнення тромбозів і коагулопатій, активне застосування екстракорпоральних контурів, проведення операцій пацієнтам з тяжкими супутніми захворюваннями і станами тощо [1].

Низькомолекулярні гепарини мають такі переваги: вища клінічна ефективність, прогнозована антикоагулянтна дія, пролонгований ефект, зменшення частоти введень, відсутність необхідності повторних лабораторних аналізів, мінімальний вплив на функцію тромбоцитів, менший ризик виникнення побічних ефектів порівняно з нефракціонованим гепарином [2, 3].

Ефективність та безпечність еноксапарину натрію вивчали в рандомізованих клінічних дослідженнях понад 25 років. З огляду на широкий спектр показань його можна застосовувати в будь-яких ситуаціях, коли необхідно проводити тромбопрофілактику.

**Мета роботи** — вивчити безпечність тромбопрофілактики еноксапарином натрію, зокрема щодо впливу на імунну систему хворих з помірним ризиком венозного тромбоемболізму, яким виконали лапароскопічну холецистектомію.

Якимчук Наталія Валеріївна, лікар-інтерн  
E-mail: profgen@ukr.net

© Н. В. Якимчук, І. В. М'ястківська, Р. Ю. Вододюк, О. О. Буднюк, П. І. Пустовойт, 2017

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

У дослідженні взяли участь 30 хворих на калькульозний холецистит, яким у 2017 р. виконали лапароскопічну холецистектомію на базі КУ «Одеська обласна клінічна лікарня». Вік хворих — від 54 до 67 років. Серед хворих переважали особи віком понад 60 років. Більшість пацієнтів були жінками — 25 осіб (83,3 %), 5 (16,7 %) осіб — чоловіки. Ризик загальної анестезії (ASA) становив у середньому ( $3,3 \pm 0,6$ ) бала, найчастіше — 3 бали. Усі хворі мали помірний ризик розвитку ВТУ.

Пацієнтів розподілили на дві групи. У контрольній групі ( $n = 15$ ) тромбoproфілактику в післяопераційний період здійснювали оригінальним еноксапарином натрію, в основній ( $n = 15$ ) — препаратом «Фленокс» (ПАТ «Фармак», Україна).

Дослідження проводили в три етапи: показники коагулограми та імунограми досліджували до оперативного втручання, на 2-гу добу післяопераційного періоду після початку тромбoproфілактики оригінальним еноксапарином натрію або «Фленоксом». Перед виписуванням пацієнта зі стаціонару проводили дуплексне сканування судин нижніх кінцівок.

**Критерії залучення в дослідження:**

1. Хворі на калькульозний холецистит, яким проведено лапароскопічну холецистектомію.

2. Помірний ризик ВТУ.  
3. Хворі без супутніх автоімунних захворювань.  
4. Хворі, в яких для тромбoproфілактики застосовували еноксапарин.

5. Згода хворого на участь у дослідженні.

**Критерії вилучення із дослідження:**

1. Хворі на калькульозний холецистит, яким проведено відкриту холецистектомію.

2. Низький і високий ризик ВТУ.

3. Супутні автоімунні захворювання.

4. Хворі, в яких для тромбoproфілактики не використовували еноксапарин.

5. Відмова хворого на участь у дослідженні.

**Застосовували такі методи дослідження:**

1. Коагулограма (протромбіновий індекс, активований частковий тромбopластинний час, рівень тромбоцитів, фібриноген, тромбіновий час, розчинні фібрин-мономерні комплекси).

2. Лімфоцитарний профіль периферичної крові.

3. Показники гуморального імунітету (загальний імуноглобулін Е, імуноглобуліни А, М, G).

4. Дуплексне сканування судин нижніх кінцівок.

Проводили забір крові для визначення показників імунограми.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою статистичної програми Statsoft Statisti-

Т а б л и ц я 1  
Показники імунограми

Показник	Перший етап дослідження				Другий етап дослідження			
	Сума рангів		Критерій Манна-Уїтні U	P	Сума рангів		Критерій Манна-Уїтні U	P
	Основна група	Контрольна група			Основна група	Контрольна група		
T-лімфоцити загальні (CD3 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	213,0	252,0	93,0	0,4	219,5	245,5	99,5	0,5
T-супресори (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	217,5	247,5	97,5	0,5	220,5	244,5	100,5	0,6
T-хелпери (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	217,0	248,0	97,0	0,5	229,0	236,0	109,0	0,9
T-лімфоцити/цитотоксичні клітини (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )	226,0	239,0	106,0	0,8	233,0	232,0	112,0	1,0
NK-клітини (CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	233,0	232,0	112,0	1,0	228,5	236,5	108,5	0,8
B-лімфоцити (CD19 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	271,0	194,0	74,0	0,1	248,5	216,5	96,5	0,5
Імунорегуляторний індекс (T-хелпери/T-супресори)	242,0	223,0	103,0	0,7	238,0	227,0	107,0	0,8
Загальний лейкоцитарний антиген (CD45)	239,0	226,0	106,0	0,8	248,0	217,0	97,0	0,5
IgE загальний	235,5	229,5	109,5	0,9	240,0	225,0	105,0	0,8
IgA	207,0	258,0	87,0	0,3	233,5	231,5	111,5	0,9
IgM	245,0	220,0	100,0	0,6	256,0	209,0	89,0	0,3
IgG	253,0	212,0	92,0	0,4	278,5	186,5	66,5	0,1

Таблиця 2  
Динаміка показників імунограми

Показник	Перший етап дослідження		Другий етап дослідження	
	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група
Т-лімфоцити загальні (CD3 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	70 (61–80)	69 (59–74)	72 (62–77)	69 (60–79)
Т-супресори (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	25 (21–30)	22 (19–36)	25 (21–28)	22 (19–31)
Т-хелпери (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	43 (36–48)	40 (33–49)	42 (32–50)	40 (33–49)
Т-лімфоцити/цитотоксичні клітини (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–2)	1 (0–1)
NK-клітини (CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	9 (6–17)	12 (7–15)	10 (7–12)	8 (6–20)
В-лімфоцити (CD19 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	11 (7–12)	15 (7–20)	13 (6–15)	12 (9–19)
Імунорегуляторний індекс (Т-хелпери/Т-супресори)	1,58 (1,24–2,03)	1,64 (1,22–2,65)	1,6 (1,38–1,92)	1,69 (1,06–2,62)
Загальний лейкоцитарний антиген (CD45)	93,3 (92,2–95,9)	92,5 (91,8–95,9)	95,1 (90,1–95,9)	95,5 (92,4–98,0)
IgE загальний	60,19 (35,79–72,90)	64,00 (15,84–76,43)	57,21 (47,73–70,20)	69,97 (17,68–73,88)
IgA	2,66 (2,02–3,02)	2,37 (1,68–2,80)	2,43 (1,92–3,18)	2,55 (1,52–2,93)
IgM	0,94 (0,65–1,45)	0,9 (0,68–1,73)	0,86 (0,6–1,26)	0,92 (0,71–1,55)
IgG	10,27 (9,06–11,81)	11,13 (8,63–13,55)	9,09 (7,83–9,75)	10,7 (9,33–12,83)

Показники наведено як медіана та нижній і верхній квартилі.

Різниця за всіма показниками контрольної і основної групи статистично незначуща ( $p > 0,05$ ).

са 10,0. Ряди змінних перевіряли на нормальність за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Оскільки деякі ряди змінних суттєво відрізнялися від нормального розподілу, застосовували непараметричні методи статистики (критерій Манна — Уїтні). Дані наведено у вигляді медіани та квартилів.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Установлено відсутність відмінностей (за критерієм Манна — Уїтні) між контрольною і основною групами до початку тромбопрофілактики ( $p > 0,05$ ), тому можна було порівнювати групи за параметрами імунограми на першому етапі дослідження (табл. 1). Рівень показників лімфоцитарного профілю та імуноглобулінів на першому етапі дослідження був в межах норми і не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) у групах.

На другому етапі дослідження не виявлено статистично значущої відмінності ( $p > 0,05$ ) між групами за показниками імунограми (див. табл. 1, 2). Показники лімфоцитарного профілю в обох групах були в межах норми ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів контрольної та основної групи гематом у місці ін'єкції, локальних і ранових не

виявлено, а об'єм післяопераційної крововтрати не відрізнявся в групах ( $p > 0,05$ ).

Отримані результати підтверджують безпечність застосування еноксапарину натрію («Фленокс» ПАТ «Фармак»).

#### ВИСНОВКИ

Статистично значущих відмінностей за показниками імунограми у групах застосування «Фленоксу» та оригінального еноксапарину натрію не виявлено. Це свідчить про безпечність використання препарату еноксапарину натрію.

За впливом на антикоагуляційні властивості крові та профілем безпечності (імунна система, об'єм післяопераційної крововтрати) «Фленокс» (ПАТ «Фармак») є порівнянним із стандартним режимом профілактики оригінальним еноксапариним натрію.

На підставі отриманих даних можна вважати «Фленокс» безпечним щодо впливу на імунну систему та ефективним препаратом для тромбопрофілактики у пацієнтів з помірним ризиком венозного тромбоемболізму.

Роботу виконано за підтримки ПАТ «Фармак».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу — Н. Я., І. М., О. Б.; збір матеріалу — Н. Я., І. М., Р. В., П. П.; статистичне опрацювання даних — Н. Я., І. М.; написання тексту — Н. Я., І. М., Р. В.; редагування тексту — О. Б., П. П.

## Література

1. Бокарев И. Н., Попова Л. В., Козлова Т. В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 512 с.
2. Ельцова Е. А., Раменская Г. В., Смолярчук Е. А., Бушманова А. В. Биосимиляры — препараты будущего // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2015. — № 1. — С. 12—15.
3. Левшин Н. Ю., Баранов А. А., Аршинов А. В. Низкомолекулярный гепарин второго поколения: эффективность, безопасность, мотивация приоритетного применения в клинической практике // Трудный пациент. — 2014. — № 12 (6). — С. 7—14.
4. Мамчур В. И., Левых А. Э., Подплетняя Е. А. Воспроизведенные низкомолекулярные гепарины: вопросы регистрации биосимиляров // Хірургія України. — 2011. — № 3. — С. 57—62.
5. Матвеева О. В., Бліхар В. Є., Яйченя В. П. Біосиміляри. Питання безпеки їх застосування // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 1 (87). — С. 26—30.

Н. В. Якимчук<sup>1</sup>, И. В. Мясковская<sup>1</sup>, Р. Ю. Вододок<sup>1</sup>, А. А. Буднюк<sup>1</sup>, П. И. Пустовойт<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Одесская областная клиническая больница

## БЕЗОПАСНОСТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Цель работы** — изучить безопасность тромбопрофилактики эноксапарином натрия, в частности относительно влияния на иммунную систему больных с умеренным риском венозного тромбоэмболизма, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 30 больных с калькулезным холециститом, которым в 2017 г. выполнили лапароскопическую холецистэктомию. Возраст больных — от 54 до 67 лет. Большинство пациентов были женщинами — 25 (83,3%) лиц, 5 (16,7%) лиц — мужчины. Риск общей анестезии по ASA составлял в среднем  $(3,3 \pm 0,6)$  балла, чаще всего — 3 балла. Все больные имели умеренный риск развития венозных тромбоэмболических осложнений. Пациентов распределили на две группы. В контрольной группе ( $n = 15$ ) тромбопрофилактику в послеоперационный период осуществляли оригинальным эноксапарином натрия, в основной ( $n = 15$ ) — препаратом «Фленокс» (ПАТ «Фармак»). Изучение иммунограммы проводили до оперативного вмешательства и на 2-е сутки послеоперационного периода после назначения эноксапарина натрия.

**Результаты и обсуждение.** Между группами не выявлено различий (по критерию Манна—Уитни) до начала тромбопрофилактики. Это свидетельствовало о гомогенности групп. На втором этапе исследования показатели лимфоцитарного профиля в обеих группах были в пределах нормы ( $p > 0,05$ ). Между группами не зафиксировано статистически значимых отличий по показателям иммунограммы.

**Выводы.** По влиянию на антикоагуляционные свойства крови и профилю безопасности эноксапарин натрия («Фленокс» ПАТ «Фармак») можно считать безопасным и эффективным препаратом для тромбопрофилактики у пациентов с умеренным риском венозного тромбоэмболизма.

**Ключевые слова:** холецистит, тромбопрофилактика, эноксапарин, безопасность, иммунитет.

N. V. Yakymchuk<sup>1</sup>, I. V. Miastkivska<sup>1</sup>, R. Yu. Vododyuk<sup>1</sup>, O. O. Budnyuk<sup>1</sup>, P. I. Pustovoyt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odesa National Medical University

<sup>2</sup>Odesa Regional Clinical Hospital

## SAFETY OF LOW-EMOLECULAR WEIGHT HEPARINS IN SURGERY

**The aim** — to study the thrombosis prophylaxis safety with sodium enoxaparin by detecting the influence on the patients' immune system in patients at risk of moderate thromboembolic event risk after laparoscopic cholecystectomy.

**Materials and methods.** The study involved 30 patients with calculous cholecystitis, who underwent laparoscopic cholecystectomy in 2017. The age of patients varied from 54 to 67 years. The majority of patients included women — 25 persons (83.3%) and 5 (16.7%) were men. The risk of general anesthesia by ASA averaged  $3.3 \pm 0.6$  points, most often 3 points. All patients had a moderate risk of venous thromboembolic complications developing. Patients were divided into two groups. In the control group ( $n = 15$ ) the prevention of venous thromboembolic complications was succeeded by original enoxaparin sodium; in the main group ( $n = 15$ ) — by enoxaparin sodium (Flenox PAM «Farmak»). Immunogram studies were performed prior to surgical intervention and two days after administration of enoxaparin in postoperative period.

**Results and discussion.** There is no difference (according to non-parametric Mann—Whitney criteria) between the groups before thromboprophylaxis. This fully confirms the homogeneity of the groups. At the second stage of the study, there was no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) between the immunological indexes after thromboprophylaxis with Flenox and the original enoxaparin.

**Conclusions.** By the effect on blood anticoagulant properties and the safety profile the enoxaparin sodium (Flenox, PAT Farmak) can be considered as a safe and effective drug for thromboprophylaxis in patients at a moderate risk of venous thromboembolism.

**Key words:** cholecystitis, thromboprophylaxis, enoxaparin, safety, immunity. □