

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БЕМИПАРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

*М.А.Каштальян, О.С.Герасименко, Т.Н.Бут,
В.В.Павлишин, Р.В.Енин, А.А.Тимуш, М.М.Каштальян*

**Военно-медицинский клинический центр Южного региона
Одесса, Украина**

Изучено влияние низкомолекулярного препарата II генерации бемипарина на Ха-фактор свертывающей системы крови у 50 больных, которым была выполнена лапароскопическая холецистэктомия. После начала введения препарата и на протяжении всего послеоперационного периода анти-Ха-факторная активность, фиксируемая на пике его активности через 3-4 часа после введения, достигла терапевтического уровня. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов достиг максимальных значений на 3-и сутки и снижался в последующем. Показатели МНО и протромбинового времени не изменялись, что служит подтверждением минимального влияния бемипарина на Па-фактор и его антитромботического действия за счёт анти-Ха-факторной активности.

***Ключевые слова:** калькулезный холецистит, лапароскопическая холецистэктомия, профилактика тромбоэмболических осложнений, бемипарин.*

Введение

Тромбоэмболия — грозное осложнение, представляющее опасность для жизни пациента во время операции и в послеоперационном периоде. Эта проблема особенно актуальна в абдоминальной хирургии. Летальность от тромбоэмболических осложнений у

хирургических больных колеблется от 0,1% до 5% [1, 3, 4, 5, 8, 14, 15]. Массивные тромбоемболии легочной артерии выявляются на вскрытиях у 8,3% умерших после операций на органах брюшной полости [2, 5, 10, 11]. Неверифицированные тромбозы и эмболии мелких ветвей легочной артерии могут служить в отдаленном послеоперационном периоде причиной постэмболической легочной гипертензии, что негативно сказывается на качестве жизни пациентов и требует существенных финансовых затрат [9, 14]. В связи с этим вопросы профилактики тромбозов у хирургических больных не теряют актуальности и требуют изучения. Планируя оперативное вмешательство, хирург должен оценить риск развития тромбоемболических осложнений и принять меры для их предотвращения. При этом к каждому больному необходим индивидуальный подход.

В последнее время отмечается значительное увеличение количества больных, страдающих желчно-каменной болезнью. Увеличивается количество больных с острым холециститом, который по частоте занимает 2-3 место среди больных хирургических стационаров и имеет тенденцию роста. Лапароскопическая холецистэктомия стала основным методом лечения данной категории пациентов [5, 7].

Несмотря на то, что лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является операцией с минимальной травматизацией тканей, но и она не исключает риск возникновения тромбоемболических осложнений (ТЭО), так как карбоксиперитонеум и положение Фовлера отрицательно влияют на гемодинамику и могут служить причиной тромбоза глубоких вен нижних конечностей [5, 7, 9, 11, 12, 13].

Целью исследования было определить эффективность и безопасность применения бемипарина, оптимизировать схемы профилактики и лечения тромбоемболических осложнений лапароскопической холецистэктомии. Изучить влияние бемипарина на показатели анти-Ха-факторной активности и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) плазмы крови в послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

Изучено течение раннего послеоперационного периода у 50 пациентов (42 женщины и 8 мужчин) в возрасте от 19 до 69 ($53,2 \pm 8,4$) лет, которым была выполнена лапароскопическая холецистэкто-

мия. 78% больных не имели сопутствующих заболеваний, а у 22% пациентов были сопутствующие заболевания (ИБС, ХВН, сахарный диабет, ожирение). Всем больным проводилась стандартная профилактика инфекционных осложнений.

Пациентам в послеоперационном периоде для профилактики ТЭО применяли бемипарин в дозе 2500 тыс ЕД и 3500 ЕД анти-Ха-факторной активности в зависимости от степени риска ТЭО. Степень риска возникновения ТЭО оценивали по шкале Samana (С.Samana, М.Samana, 1999) [15]. При умеренном риске (81% пациентов) применяли препарат в дозировке 2500 ЕД анти-Ха-факторной активности, при высоком (19% пациентов) — 3500 ЕД анти-Ха-факторной активности.

Препарат вводили подкожно 1 раз в сутки через 6 часов после завершения операции и через 24 часа после первой инъекции. В исследование не включали пациентов, которые постоянно принимали непрямые антикоагулянты, пациентов с сопутствующей соматической патологией в фазе декомпенсации, при наличии в анамнезе коагулопатии, при наличии тромбоза глубоких вен менее 3 месяцев назад.

Мониторинг за введением низкомолекулярного препарата II генерации бемипарина (Цибора) у пациентов осуществлялся путем определения его анти-Ха-факторной активности и концентрации РФМК в плазме крови до введения бемипарина, через 3-4 часа после первого введения (на пике активности действия антикоагулянта), через 24 часа перед последующим введением, через 3-4 часа после повторного введения. Так же определяли АЧТВ, фибриноген, время свёртывания, количество тромбоцитов крови, протромбиновое время и МНО (традиционная коагулограмма).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования установлено, что через 3-4 часа после первого введения профилактической дозы препарата бемипарин подкожно анти-Ха-факторная активность составляет 0,34-0,42 МО анти-Ха/мл. Через одни сутки после введения она несколько снижается — до 0,28-0,36 МО анти-Ха/мл. А через 3 часа после повторного введения снова достигает максимальной величины — 0,34-0,44 МО анти-Ха/мл (рис. 1).

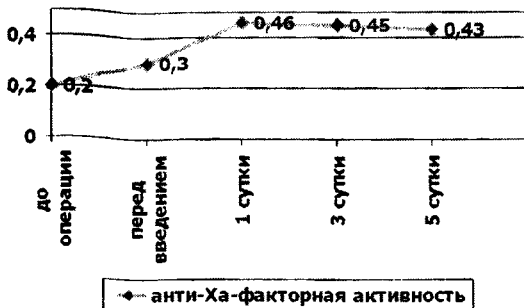


Рис. 1. Динамика изменения анти-Ха-факторной активности.

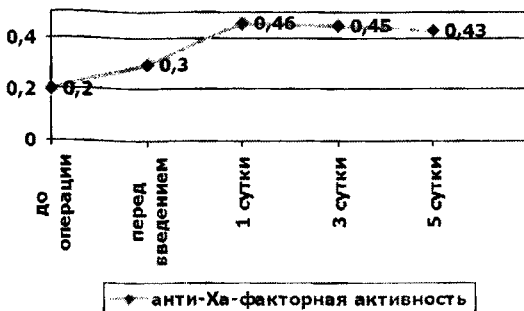


Рис. 2. Сравнительная характеристика изменений концентрации РФМК, МНО и протромбинового времени.

Среднее содержание РФМК в плазме крови пациентов до операции составляло $4,62 \pm 0,92$ мг/100 мл. Концентрация РФМК снижалась после введения препарата на 0,5-0,9 г/л и составляла 2,9-4,2 г/л в процессе исследования. В то время как показатели стандартной коагулограммы существенно не менялись на протяжении всего исследования (рис. 2).

В исследуемой группе пациентов ни у одного из них не выявлено клинических признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей, внутренних или желудочно-кишечных кровотечений и гематом в месте инъекций. У одной больной возникло нетяжелое внутрибрюшное кровотечение из прокола в правом подреберье (кровопотеря 300 мл). Кровотечение было остановлено при релапароскопии через 6 часов после первой операции, что никак не отразилось на исходе заболевания.

Выводы

1. Уровень фибрин-мономерных комплексов растет в раннем послеоперационном периоде, что отражает ответ организма на оперативное вмешательство усилением свертывания крови.

2. Отмечено компенсаторное (с целью предупреждения формирования системных тромбозов) усиление ответа естественной антикоагулянтной системы «гепарин — антитромбин III», фиксируемое по повышению анти-Ха-факторной активности еще до введения бемипарина.

3. После начала введения бемипарина и на протяжении всего послеоперационного периода анти-Ха-факторная активность, фиксируемая на пике его активности через 3-4 часа после введения, достигла терапевтического уровня.

4. Уровень фибрин-мономерных комплексов достиг максимальных значений на 3-и сутки и снижался в последующем.

5. Показатели МНО и протромбинового времени не изменялись, что служит подтверждением минимального влияния бемипарина на IIa-фактор и его антитромботическое действие за счет анти-Ха-факторной активности.

Литература

1. Березницкий Я.С., Клигуненко Е.Н., Курьяк С.Н. Оптимизация профилактики тромбоемболических послеоперационных осложнений. Возможности и реальность // Хірургія України. — 2008. — №2 (26). — С. 57-63.
2. Гюльмамедов Ф.І., Гюльмамедов П.Ф., Єнгенов Н.М. та ін. Профілактика тромбоемболічних ускладнень при лапароскопічних операціях в осіб похилого віку // Шпитальна хірургія. — 2007. — №4. — С. 78-79.
3. Дзяк Г.В., Клигуненко Е.Н., Снисарь В.И., Ехалов В.В. Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии. — К., 2005. — 188 с.
4. Сасенко В.Ф., Мазур А.П., Грубник В.В. и др. Оценка риска возникновения венозного тромбоза у хирургических больных // Кліні. хірургія. — 2004. — №8. — С. 5-8.
5. Каштальян М.А. Хірургічна тактика лікування хворих на гострий холецистит: Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. — К., 2010. — С. 1-2.
6. Клигуненко Е.Н., Доценко В.В. Система гемостаза и венозный тромбоз (последствия, профилактика и лечение) // Медицина неотложных операций. — 2008. — №4 (17). — С. 17-25.

7. Кравцов Г.А., Карпов О.Э., Федоров А.В. Пути улучшения результатов лечения больных с острым калькулезным холециститом // Эндоскопическая хирургия. — 2006. — №2. — С. 66-67.
8. Нечитайло М.Е., Скумс А.В. Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия. — Киев: МАККОМ, 2006. — 343 с.
9. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві і гінекології // Наказ Міністра охорони здоров'я №329 від 15.06.2007 р. — Київ. — С. 8.
10. Фомин П.Д., Березницкий Я.С., Курьяк С.Н. Профилактика венозных тромбозов — один из стандартов ведения пациентов в послеоперационный период // Хирургия Украины. — 2008. — №2 (26). — С. 75-77.
11. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients // Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152, №6. — P. 1660-1664.
12. Barclay L. Fondaparinux prevents venous thromboembolism better than enoxaparin // Medscape Medical News. — 2002.
13. Burleigh E., Wang C., Foster D. et al. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism // Am. J. Health-Syst. Pharm. — 2006. — №63 (20). — P. 23-29.
14. Management of venous thromboembolism // Annals of Family Medicine. — 2007. — №5 (1). — P. 74-78.
15. Samama C.M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism // Congres of European Society of Anaesthesiology. — Amsterdam, 1999. — P. 39-43.

М.А.Каштальян, О.С.Герасименко, Т.Н.Бут, В.В.Павлішин, Р.В.Єнін, А.А.Тімуш, М.М.Каштальян. Ефективність застосування беміпарину в профілактиці тромбоемболічних ускладнень лапароскопічної холецистектомії. Одеса, Україна.

Ключові слова: калькульозний холецистит, лапароскопічна холецистектомія, профілактика тромбоемболічних ускладнень, беміпарин.

Вивчено вплив низькомолекулярного препарату II генерації беміпарину на Ха фактор згортання крові у 50 хворих, яким була виконана лапароскопічна холецистектомія. Після початку введення препарату і протягом усього післяопераційного періоду анти-Ха-факторна активність, що фіксується на піку його активності через 3-4 години після введення, досягла терапевтичного рівня. Рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів досяг максимальних значень на 3-ю добу і знижувався в подальшому. Показники МНО і

протромбінового часу не змінювалися, що служить підтвердженням мінімального впливу беміпарину на ІІа-фактор і його антитромботичною дією за рахунок анти-Ха-факторної активності.

M.A.Kashtalyan, O.S.Gerasimenko, T.N.But, V.V.Pavlishin, R.V.Enin, A.A.Timush, M.M.Kashtalyan. The effectiveness of bemiparin in the prevention of thromboembolic complications of laparoscopic cholecystectomy. Odessa, Ukraine.

Key words: calculous cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, the prevention of thromboembolic complications, bemiparin.

The effect of low molecular weight drug II generation Xa bemiparin in blood coagulation factor in 50 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy. After the start of drug administration and throughout the postoperative period, anti-Xa-factor activity, fixed at the peak of its activity 3-4 hours after injection, reached a therapeutic level. The level of soluble fibrin monomer complex has reached the maximum values on the third day and declined thereafter. Indicators of the INR and prothrombin time remained unchanged, which confirms the minimal impact on the bemiparin factor IIa and its antithrombotic action by anti-factor Xa activity.