

ПОВЫШЕННЫЕ ДОЗЫ ГЕПАРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИХ РАЗВИТИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Баринов В.Е., Лобастов К.В., Бояринцев В.В., Счастливец И.В.

Клиническая больница № 1 Управления Делами Президента РФ, Москва, Россия (121352, г. Москва, ул. Староволынская, д. 10), e-mail: lobastov_kv@mail.ru

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения индивидуально подобранных повышенных доз нефракционированного гепарина (НФГ) в составе комплексной профилактики послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий. **Материалы и методы:** проведено проспективное рандомизированное сравнительное слепое клиническое исследование с включением 234 пациентов хирургического профиля с высоким риском развития ВТЭО после абдоминальных (50 %), интракраниальных/спинальных (50 %) вмешательств. Все пациенты были рандомизированы в три группы численностью 100, 100 и 34 человека. Профилактика ВТЭО во всех группах включала использование госпитального компрессионного трикотажа с давлением 23–32 мм рт. ст. В группе 1 назначали НФГ с стандартной дозе 5000 ЕД 3 р/сут. Во 2-й группе использовали НФГ в суточной дозе 300 ЕД/кг, в 3-й группе применяли НФГ в суточной дозе 500 ЕД/кг. Оценивали частоту развития венозного тромбоза путем выполнения ультразвукового ангиосканирования перед началом исследования и далее каждые 3-5 суток до выписки из стационара. Легочную эмболию верифицировали методом перфузионной сцинтиграфии легких и/или ЭХО-кардиографии, а также при аутопсии погибших пациентов. Также оценивали частоту развития больших геморрагических осложнений. **Результаты:** частота развития венозного тромбоза составила: 19,0 % (95 % ДИ: 11,3–26,7 %) в группе 1, 5,0 % (2,2–11,2 %) в группе 2 и 2,9 % (0,5–14,9 %) в группе 3 ($p=0,002$) без достоверных различий между группами 2 и 3; проксимального тромбоза – 5,0 % (2,2–11,2 %) в группе 1 и 0 % в группах 2 и 3 ($p=0,033$). Частота верификации легочной эмболии (в т.ч. фатальной) достоверно не различалась. Частота развития геморрагических осложнений в группах 1 и 2 не отличалась: 4,0 % (1,6–9,8%) и 6,0 % (2,8–12,5 %) и была достоверно ниже таковой для группы 3: 26,5 % (14,6–43,1 %, $p<0,001$ и $p=0,003$).

Ключевые слова: венозный тромбоз, легочная эмболия, венозный тромбоземболизм, профилактика, гепарин, дозировка.

ELEVATED DOSES OF UNFRACTIONED HEPARIN IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE VENOUS THROMBOEMBOLISM IN HIGH RISK PATIENTS: EFFICACY AND SAFETY

Barinov V.E., Lobastov K.V., Boyarintsev V.V., Schastlivtsev I.V.

Clinical Hospital no. 1 of President's Administration of Russian Federation, Moscow, Russia (121352, Moscow, Starovolinskaya street, 10), e-mail: lobastov_kv@mail.ru

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of elevated doses of unfractionated heparin (UH) in prevention of postoperative venous thromboembolism in high risk patients. **Materials and methods:** it was a prospective randomized controlled blind study, included 234 high risk surgical patients after abdominal (50%) or intracranial/spinal (50%) surgery. According to VTE prophylaxis protocol all patients were randomized into 3 groups: 100, 100 and 34 patients in each. In all groups compression medical stockings with pressure 23–32mm.Hg were applied. In group 1 standard low-doses unfractionated heparin was prescribed: 5000U t.i.d. In group 2 were used individual daily doses of UH, counted as 300U/kg of body mass daily. In group 3 – 500 U/kg daily. The venous capacity was evaluated by duplex ultrasound at baseline and then every 3-5 days until discharge. Pulmonary embolism was verified by lung scintigraphy and/or heart ultrasound and autopsy. Also was evaluated the rate of big hemorrhagic complications. **Results.** The rate of postoperative venous thrombosis was: 19,0% (95 % CI: 11,3–26,7 %) in the group 1; 5,0% (2,2–11,2 %) in the group 2; and 2,9 % (0,5–14,9 %) in the group 3 ($p=0,002$) with n.s. differences between groups 2 and 3. Proximal venous thrombosis: 5,0 % (2,2–11,2 %) in group 1 and 0 % in groups 2 and 3 ($p=0,033$). For pulmonary embolism no differences were found. The rate of big hemorrhages was: 4,0 % (1,6–9,8 %) in group 1 and 6,0 % (2,8–12,5 %) in group 2 (n.s.) and 26,5 % (14,6–43,1 %) in group 3 ($p<0,001$, $p=0,003$ in compare with group 1 and 2).

Keywords: venous thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, prophylaxis, heparin, doses.

Введение

Венозные тромбозы (ВТЭО), включающие венозный тромбоз (ВТ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), на протяжении многих лет остаются актуальной проблемой здравоохранения. Частота их развития как в общей популяции, так и у госпитализированных пациентов за последние годы не демонстрирует тенденции к снижению, несмотря на активное внедрение современных превентивных подходов [9,10]. Среди стационарных больных венозные тромбозы встречаются с частотой 9,6 случаев на 1000 пациентов в год, что в 10 раз превышает аналогичные цифры для европейской популяции в целом [8]. Наиболее склонны к развитию венозных тромбозов хирургические пациенты из группы высокого риска, у которых даже своевременная и полноценная реализация стандартных профилактических протоколов не позволяет добиться надежной защиты от послеоперационных ВТЭО [1,5]. Между тем одним из способов повышения эффективности профилактических программ может быть увеличение стандартной дозы прямых антикоагулянтов [5]. В отличие от основанных на доказательной базе зарубежных рекомендаций и их российских аналогов, предписывающих назначение нефракционированного гепарина (НФГ) в дозе 5000 ЕД 3 раза в сутки [4,6,7], в отечественной литературе встречаются указания на возможность назначения гепарина в виде подкожных инъекций в вес-зависимой суточной дозировке 250–300 ЕД/кг/сутки с профилактической целью и 400–800 ЕД/кг/сутки для лечения ВТЭО [2,3]. Однако клиническая эффективность данных дозировок в рамках профилактики послеоперационных ВТЭО на сегодняшний день не изучена.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения нефракционированного гепарина в индивидуально подобранной повышенной суточной дозе в составе комплексной профилактики послеоперационных венозных тромбозов у пациентов с высоким риском их развития.

Материал и методы

Для достижения этой цели было проведено рандомизированное контролируемое слепое клиническое исследование. Критерии включения: возраст старше 40 лет, перенесенное оперативное вмешательство под эндотрахеальным наркозом продолжительностью более 60 минут, высокий риск ВТЭО, оцененный по стандартной модели стратификации [4], наличие трех и более индивидуальных, предрасполагающих к развитию тромбоза состояний, информированное согласие на участие. Критерии исключения: верификация исходного венозного тромбоза, необходимость применения лечебных доз прямых антикоагулянтов, постоянный дооперационный прием антикоагулянтов, противопоказания к использованию антикоагулянтов на протяжении более 5 суток после операции, коагулопатия,

тромбоцитопения, геморрагический синдром (не связанные с ДВС-синдромом), перенесенная парциальная окклюзия нижней полой вены, инфекции мягких тканей нижних конечностей, ЛПИ менее 0,9 или более 1,3, отсутствие возможности применения компрессионного трикотажа через 48 часов после операции, летальный исход в течение первых 5 суток наблюдения, отказ родственников от секционного исследования в случае летального исхода.

Всего в исследование было включено 234 пациента в возрасте 40–86 лет (средний возраст $65,7 \pm 11,7$ лет), 107 мужчин (45,7 %) и 127 женщин (54,3 %), имеющих общехирургическую (50,0 %) или нейрохирургическую (50,0 %) патологию. Характер основного заболевания и перенесенного оперативного вмешательства представлены в таблицах 1 и 2. Продолжительность оперативного пособия в среднем составляла $3,0 \pm 1,6$ часов. Помимо перенесенного вмешательства все пациенты имели от 3 до 6 дополнительных индивидуальных факторов риска ВТЭО (в среднем – $3,8 \pm 0,9$ на пациента).

Таблица 1

Распределение пациентов по характеру основного заболевания

Характер основной патологии	n
Гангрена тонкой кишки различной этиологии	16
Разлитой фибринозно-гнойный перитонит различной этиологии	26
Злокачественные новообразования пищеварительного тракта	68
Проникающие ранения органов грудной и брюшной полости	7
Опухоль головного мозга и мозговых оболочек	24
Паренхиматозное внутричерепное кровоизлияние	38
Нетравматическое субарахноидальное, субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние	28
Травматическое внутричерепное кровоизлияние	27
Всего пациентов:	234

Таблица 2

Характеристика выполненных оперативных вмешательств

Характер перенесенного оперативного вмешательства	n
Лапаротомия с резекцией отделов пищеварительного тракта	79
Лапаротомия с удалением воспаленного органа	18
Лапаротомия с наложением дигестивного анастомоза	13
Лапаротомия и/или торакотомия, восстановление целостности паренхиматозных органов	7
Костно-пластическая трепанация, удаление внутричерепной опухоли	24
Костно-пластическая трепанация, клипирование аневризмы	28
Костно-пластическая или фрезевая трепанация, удаление гематомы	44
Наружное вентрикулярное дренирование	21

Всего	234
--------------	------------

В зависимости от характера профилактики венозных тромбозов все пациенты были случайным образом (рандомизация по номеру истории болезни) распределены в три группы с расчетной численностью по 100 человек в каждой. В группе 1 предполагалось использование стандартных доз НФГ, в группе 2 – умеренно повышенных доз и в группе 3 – лечебных. Однако, в связи с высокой частотой развития геморрагических осложнений в группе 3, её набор был прекращен преждевременно, и число вошедших пациентов составило 34 человека. По результатам рандомизации все группы оказались сопоставимы по основным параметрам (таблица 3).

Таблица 3

Сопоставление пациентов основной и контрольной групп по основным параметрам

Сравниваемый параметр	Группа 1 (n=100)	Группа 2 (n=100)	Группа 3 (n=34)
Средний возраст (лет)	68,0±11,1	63,3±11,6	65,7±12,3
Доля мужчин (%)	55,0	41,0	32,4
Доля нейрохирургических пациентов (%)	50,0	51,0	47,1
Длительность операции (час)	2,82±1,5	3,08±1,6	3,5±1,4
Суммарное количество факторов риска (n)	4,2±0,9	3,6±0,8	3,5±0,7
Суммарное число баллов Caprini	12,9±1,5	12,2±1,5	11,9±1,2
Исходное количество баллов шкалы SAPSII	44,9±18,6	45,8±13,4	37,4±12,7
Срок пребывания в ОРИТ (сут)	10,5 (5,0-15,0)	10,0 (4,0-21,0)	9,0 (3,0-10,0)
Срок наблюдения (сут)	15,0 (13,0-22,0)	21,5 (14,0-47,3)	15,0 (13,8-19,3)
Доля больных получавших АК с 1-х суток	56,0	62,0	67,6
Доля больных получавших АК со 2-5-х суток	44,0	38,0	32,4

Протокол профилактики ВТЭО во всех группах подразумевал использование индивидуально подобранного медицинского компрессионного трикотажа 2 класса компрессии по стандарту RAL-GZ (23-32 мм рт. ст.). В отношении использования

антикоагулянтов предполагались следующие различия. В группе 1 (контрольной) использовали НФГ в стандартной дозировке 5000 ЕД п/к 3 р/день. В группе 2 применяли индивидуальный подбор дозы гепарина в соответствии с массой тела из расчета 300 ЕД/кг/сутки, распределенные на 3 подкожные инъекции. При этом доза, разовая доза гепарина варьировала от 4500 ЕД до 10 300 ЕД и в среднем составляла 7594 ± 1116 ЕД. В группе 3 назначали лечебные дозы НФГ в расчете 500 ЕД/кг/сутки, также распределенные на 3 подкожные инъекции. При этом разовая доза гепарина варьировала от 9300 ЕД до 16800 ЕД и в среднем составляла 13132 ± 1619 ЕД. Антикоагулянты начинали вводить либо в течение первых 4–6 часов после экстренной операции (60,3 %), либо в течение первых 5-и суток при наличии нестабильного гемостаза в области оперативного вмешательства (39,7 %). При невозможности начать фармакопрофилактику спустя 5 суток пациент исключался из исследования.

Перед началом исследования в первые 24 часа после оперативного вмешательства всем больным проводили ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей. Пациентов с наличием исходного венозного тромбоза в исследование не включали. УЗАС повторяли каждые 3–5 суток на протяжении всего срока пребывания в стационаре. Специалист ультразвуковой диагностики не был осведомлен, какому пациенту вводятся дозы гепарина, т.е. был «ослеплен». В случае обнаружения «свежего» венозного тромбоза для исключения легочной эмболии проводили статическую перфузионную сцинтиграфию легких и/или ЭХО-кардиографию по описанной методике. Всем скончавшимся пациентам, вне зависимости от клинической верификации ВТЭО, проводили секционное исследование.

Для оценки безопасности применения предложенных дозировок антикоагулянтов проводили учет геморрагических осложнений. Под серьезными геморрагическими осложнениями подразумевали кровотечения, требующие консервативного или хирургического гемостаза и/или переливания эритроцитсодержащих компонентов крови и свежезамороженной плазмы. Они диагностировались клинически и подтверждались стандартными методами диагностики в зависимости от их локализации и последующим секционным исследованием при гибели пациента.

Исследование было одобрено локальными этическими комитетами клиник, на базе которых оно проводилось. От всех пациентов или их родственников было получено информированное согласие на участие с учетом рандомизированного характера работы.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных производилась в программах «SPSS» v.19 и «MedCal» v.12. Абсолютные величины представлены в виде средних значений со стандартным отклонением или медианы с интерквартильным размахом 25–75 перцентиль, относительные

величины – в виде процентов с 95 % доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным методом Вилсона или по стандартной методике. Сравнение долей производили с помощью теста хи-квадрат и точного критерия Фишера. Достоверным было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты развития венозных тромбозов и геморрагических осложнений представлены в таблице 4. Были получены достоверные различия по общей частоте выявления венозного тромбоза, проксимальной его локализации и частоте геморрагических осложнений, в том числе фатальных, без достоверных различий по частоте развития легочной эмболии, в том числе фатальной, и общей летальности.

Таблица 4

Частота развития венозных тромбозов и геморрагических осложнений в исследуемых группах

Характер ВТЭО	Группа 1 (n=100)		Группа 2 (n=100)		Группа 3 (n=34)		p
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ	
ВТ	19,0	11,3-26,7	5,0	2,2-11,2	2,9	0,5-14,9	0,002
ПВТ	5,0	2,2-11,2	0,0	-	0,0	-	0,033
ТЭЛА	5,0	2,2-11,2	1,0	0,2-5,5	0,0	-	0,119
Фатальная ТЭЛА	2,0	0,6-7,0	0,0	-	0,0	-	0,259
Геморрагические осложнения	4,0	1,6-9,8	6,0	2,8-12,5	26,5	14,6-43,1	0,0001
Фатальная геморрагия	1,0	0,2-5,4	1,0	0,2-5,4	14,7	6,5-30,1	0,0001
Общая летальность	33,0	24,6-42,7	20,0	13,3-28,9	20,6	10,4-36,8	0,084

При попарном сравнении общая частота развития венозного тромбоза в группах 2 и 3 оказалась достоверно ниже контрольной группы ($p=0,005$ и $p=0,046$), но не отличалась между собой ($p=0,983$). В то же время частота геморрагических осложнений в группе 2 не отличалась от контрольной ($p=0,746$), и была достоверно ниже при сравнении с группой 3 ($p=0,0005$ при сравнении с группой 1 и $p=0,003$ при сравнении с группой 2). Аналогичная тенденция прослеживалась и для фатальных геморрагий ($p=0,0043$ при сравнении группы 3 с группами 1 и 2). Таким образом, использование гепарина в дозе 300 ЕД/кг/сутки позволило достоверно снизить частоту развития послеоперационного венозного тромбоза без увеличения риска развития геморрагических осложнений и связанной с ними летальности, в то время как применение лечебных доз гепарина (500 ЕД/кг/сутки) не приводило к дополнительной значимой редукции частоты ВТ по сравнению с индивидуальными профилактическими, но резко увеличивало частоту развития геморрагий, в том числе фатальных.

Характер серьезных геморрагических осложнений представлен в таблице 5. Наиболее часто во всех группах наблюдалось нарастание внутричерепного кровоизлияния после выполнения интракраниального оперативного пособия. По одному пациенту в группах 1 и 2 погибло в результате данного осложнения. В группе 3 наблюдали наибольшую частоту и разнообразие геморрагических осложнений. Причиной летального исхода послужили в трех случаях рецидивирование внутричерепного кровоизлияния, в одном случае внутрибрюшное кровотечение и в одном случае кровотечение из распадающейся опухоли антрального отдела желудка после наложения обходного гастроэнтероанастомоза.

Таблица 5

Структура серьезных геморрагических осложнений

Характер геморрагии	Группа 1 (n=100)	Группа 2 (n=100)	Группа 3 (n=34)
Желудочно-кишечное кровотечение из острых эрозий и язв	2	1	1
Желудочно-кишечное кровотечение из распадающейся опухоли	0	1	1
Нарастание внутричерепного кровоизлияния	2	3	4
Внутрибрюшной кровотечение из зоны оперативного вмешательства	0	0	1
Трахеальное кровотечение в зоне трахеостомии	0	1	2
Итого	4	6	9

Нетяжелые геморрагические осложнения в виде гематомы операционной раны, менометроррагии, спонтанного эпистаксиса, кровоизлияний в конъюнктиву глаза, внутрикожных кровоизлияний в зоне инвазивных манипуляций, пролонгированного времени кровотечения из пункционных ран, не приведших к возникновению клиники острой или хронической кровопотери и потребовавших специфического лечения наблюдали в группе 1 в 6 % случаев (95 % ДИ: 2,8–12,5 %), в группе 2 – в 11 % (95 % ДИ: 6,2–18,6), в группе 3 – в 44,1 % (95 % ДИ: 34,8–53,9, $p < 0,0001$). При этом достоверных различий между группами 1 и 2 не найдено ($p = 0,310$).

Таким образом, включение гепарина в индивидуально подобранной суточной дозе 300 ЕД/кг в состав комплексной профилактики ВТЭО позволило увеличить ее эффективность без повышения риска развития геморрагических осложнений. Дальнейшее повышение дозы гепарина чревато развитием серьезных кровотечений, в т.ч. фатальных, что ограничивает использование лечебных доз препарата в послеоперационном периоде.

Выводы

- НФГ в индивидуально подбираемой суточной дозе 300 ЕД/кг на фоне эластичной компрессии с уровнем давления 20-40 мм.рт.ст. у пациентов с высоким риском развития ВТЭО обеспечивает достоверное 14% абсолютное и 73,7% относительное снижение риска развития послеоперационного венозного тромбоза; 5% абсолютное и 100% относительное снижение риска развития проксимального венозного тромбоза; 13% абсолютное и 39,4% относительное снижение послеоперационной летальности без повышения риска геморрагических осложнений по сравнению с использованием стандартных доз гепаринов.
- Использование НФГ в суточной дозе 500 ЕД/кг не приводит к дополнительному снижению риска развития послеоперационных ВТЭО, но повышает риск развития серьезных геморрагических осложнений, в том числе фатальных.

Список литературы

1. Баешко А.А., Шорох Г.П., Сысов А.В. Риск и профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей в абдоминальной хирургии // Вестник хирургии им. Грекова. – 1996. – 155:3. – С. 34-39.
2. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных: метод. рек. // СПбГМУ [под ред. В.Л. Эмануэля, В.В. Гриценко]. – Санкт-Петербург, 2002. – 56 с.
3. Руководство по гематологии / А.И.Воробьева, Ю.И. Лорие. – М.: Медицина, 1979. – 584 с.
4. Савельев В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений / Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. и др. // Флебология. – 2010. – № 1(2). – С.5-6.
5. Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Современные возможности профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском. [Электронный ресурс] // Хирургия. Consiliummedicum. – 2007. – № 2. – С.40-43. URL: <http://con-med.ru/magazines/surgery/212728/212841/> (дата обращения 20.10.13).
6. Geerts W. H. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). American College of Chest Physicians / W. H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pineo, J.A. Heit, C.M. Samama, M.R. Lassen, C.W. Colwell // Chest. – 2008. – Jun; 133 (6 Suppl). – pp. 381S-453S.
7. Guyatt G.H. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H.

Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther, D.D. Gutterman, H.J. Schuünemann // Chest. – 2012. – Feb; 141(2 Suppl). – pp. 7S-47S.

8. Heit J.A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. / J.A Heit, L.J. Melton 3rd, C.M. Lohse, T.M. Petterson, M.D. Silverstein, D.N. Mohr, W.M. O'Fallon // Mayo Clin Proc. – 2001. – Nov; 76(11). – pp. 1102-10.

9. 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, T.M. Petterson, W.M. O'Fallon, L.J. Melton 3rd // ArchInternMed. – 1998. – Mar 23; 158(6). – pp. 585-93.

10. Stein P.D. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? / P.D. Stein, F. Matta, J.E. Dalen // Chest. – 2011. – Jun; 139(6). – pp. 1317-21.

Рецензенты:

Калинников В.В., д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и урологии УНМЦ УДП РФ, г. Москва.

Костюченко М.В., д.м.н., профессор кафедры хирургии Медицинского института усовершенствования врачей МГУПП, г. Москва.