

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Н.К. ИБРАГИМОВ, Э.К. КУРБАНОВ, З.Б. УРУНОВ, Р.А. ШАРИПОВ

А.Р. ДЖЕЛИЛОВ, Д.В. ДАВЫДОВ, Е.О. АНАШКИНА,

Т.Х. АБДИХАКИМОВ, А. МИРАХМЕДОВ

Ташкентская медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент.

**Резюме.** В данной статье рассматривается сравнительное применение НМГ и НФГ в профилактике тромбоэмболических осложнений. Ввиду того, что тромбоэмболические осложнения представляют реальную опасность для жизни больного, и являются столь актуальными в современной медицине. В ходе нашего исследования было выявлено, что НГ надропарин кальция и эноксапарин натрия одинаково высоко эффективны в профилактике ТЭО. Эноксапарин натрия обладает более выраженным геморрагическим потенциалом в сравнении с надропарин кальция. Больным с исходными расстройствами коагуляции и высоким риском развития послеоперационных кровотечений целесообразно использование надропарин кальция.

**Ключевые слова:** тромбоэмболические осложнения, надропарин кальций, эноксапарин натрий, коагулопатия.

## PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

N.K. IBRAGIMOV, E.K. KURBANOV, Z.B. URUNOV, R. A. SHARIPOV, A. R. DJELILOV,

D.V. DAVYDOV, E.O. ANASHKINA, T.H. ABDIHKIMOV, A. MIRAKHMEDOV

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent.

**Resume.** This article examines the comparative LMWH and UFH in the prevention of thromboembolic complications. Because thromboembolic complications are a real danger to the life of the patient, and are just as relevant in modern medicine. In our study it was found that NG nadroparin calcium and enoxaparin sodium equally highly effective in the prevention of a feasibility study. Enoxaparin sodium has a more pronounced hemorrhagic potential in comparison with calcium nadroparin. Patients with baseline coagulation disorders and a high risk of postoperative bleeding, appropriate use of nadroparin calcium.

**Key words:** thromboembolic complications, nadroparin calcium, enoxaparin sodium, coagulation disorders.

**Актуальность.** Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляют серьезную проблему современного здравоохранения. Массивная ТЭЛА является одной из частых причин смертности в стационарах различного профиля[1]. Если больной переживает острый эпизод ТЭЛА, ему угрожает развитие тяжелой хронической гипертензии малого круга кровообращения с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. Распространенный ТГВ нижних конечностей и таза в долгосрочной перспективе ведет к формированию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью вплоть до развития трофических язв, что существенно снижает трудоспособность и качество жизни

пациентов[3]. Лечение таких осложнений порой представляет собой трудновыполнимую задачу в связи с высокой скоростью развития необратимых изменений жизненно важных органов, поэтому основное внимание клиницистов направлено на поиск путей эффективной профилактики тромбоемболий. Современные методы профилактики тромбоэмболических осложнений можно разделить на специфические и неспецифические [4]. К неспецифическим относятся комплекс мероприятий по нормализации кровообращения и устранению застоя крови: ранняя активизация больного, своевременная коррекция расстройств волеми, нормализация гемодинамики, восстановление реологических свойств и нормализация свертывающей системы крови, коррекция кислотно-основного, электролитного, белкового балансов[2]. Специфическая

профилактика представляет собой применение медикаментозных средств, влияющих на гемостаз, наиболее широко из них используются антикоагулянты прямого действия, представителем которых является гепарин [5].

**Материалы и методы.** Обследование проводилось на базе 2 клиники ТМА отделения хирургической реанимации №1 и отделения абдоминальной хирургии у пациентов проходивших лечение по поводу ЖКБ хронического калькулезного холецистита. Было обследовано 54 больных в возрасте 50-65 лет. Группы больных, получавших лечение препаратами гепарина НФГ и НМГ, различались по таким характеристикам, как пол, возраст, степень риска ТЭО, объемам операции. Среди пациентов мужчин — 36,6%, женщин — 63,4%, лиц старше 60 лет — 49,1%. Больных с высокой и очень высокой степенью риска ТЭО — 30, сопутствующей соматической патологией — 34 (72%). Для объективной оценки степени риска возникновения ТЭО разработана балльная шкала факторов риска применительно к больным онкологическими заболеваниями [5]: до 9 баллов — незначительная; от 10 до 19 баллов — умеренная; от 20 до 26 баллов — высокая; больше 27 баллов — очень высокая. Основой инфузионной терапии во всех исследуемых группах явились кристаллоидные растворы: раствор Рингера, 5% раствор глюкозы. В качестве плазмолитика использовали препараты гидроксипропил крахмала (рефортан 6 и 10%, стабизол 6%, Хестар 6%) из расчета 4—5 мл/кг в сутки. При исходной гипопротеинемии в комплекс терапии включались растворы

аминокислот. В 1-й группе исследуемых (24 пациентов) в качестве антикоагулянта использовался НФГ. Антикоагулянтная терапия проводилась подкожным введением 5000 МЕ UFH, не ранее чем через 8—12 часов после операции 4 раза в сутки. Курс терапии продолжался 7 дней с последующим назначением 0,2 г ацетилсалициловой кислоты внутрь один раз в сутки. Во 2-й группе (29 пациентов) в качестве антикоагулянта использовался надропарин кальция. Препарат поставлялся в виде концентрированного раствора, в предварительно заполненных шприцах по 0,6 мл. При высокой и очень высокой степени риска ТЭО больные получали однократно фиксированную дозу надропарин кальция (0,3 мл) подкожно за 12 часов до операции. Через 3 часа после операции и последующие 7 дней надропарин кальция вводился подкожно в дозе 0,6 мл (5700 МЕ) один раз в сутки в утренние часы, с дальнейшим переводом на оральный прием 0,2 г ацетилсалициловой кислоты один раз в сутки. В 3-й группе (25 пациентов) профилактическая антикоагулянтная терапия проводилась НГ — эноксапарин натрия в виде концентрированного раствора, содержащего 2000 анти-Ха МЕ (40 мг), в предварительно заполненных шприцах. Эноксапарин натрия вводился в дозе 20 мг подкожно за 12 часов до операции, 40 мг через 3 часа после операции и по 40 мг подкожно один раз в сутки в течение 7 послеоперационных дней с дальнейшим переводом на оральный прием 0,2 г ацетилсалициловой кислоты один раз в сутки.

Таблица №1.

Распределение пациентов по факторам риска тромбозной болезни

Степень риска ТЭО	НФГ 5 тыс.МЕ 4 раза/сут подкожно	НМГ 0,6 1 раз/сут подкожно	НМГ 0,4 1 раз/сут подкожно
Средние значения баллов	26,2±3,8	29,8±3,6	30,1±3,2
Умеренная количество %	4 6,7 %	3 5,1 %	1 1,8%
Высокая количество %	25 41,7 %	25 43,1 %	27 47,3 %
Очень высокая количество %	31 51,6 %	30 51,8%	29 50,9 %

Переносимость препарата оценивалась в баллах по следующей шкале:

3 балла	Хорошая	Не отмечаются побочные эффекты
2 балла	Удовлетворительная	Наблюдаются незначительные побочные эффекты не причиняющих серьезных проблем пациенту и не требующих отмены препарата.
1 балл	Неудовлетворительная	Имеют место нежелательные побочный эффект оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние пациента, требующий отмены препарата и применение дополнительных медицинских мероприятий.

Переносимость лечения определялась на основании симптомов кровотечения. Оценка эффективности проводилась по следующим параметрам: динамика нормализации показателей свертывающей системы крови; отсутствие развития в послеоперационном периоде явлений тромбофлебита и других ТЭО; динамика уменьшения субъективных жалоб и проявлений нарушения венозного кровотока; хорошая послеоперационная переносимость лечения; отсутствие осложнений и побочных реакций при лечении; снижение смертности от ТЭО.

Эффективность исследуемой схемы терапии проводилась на основании вышеперечисленных критериев и оценивалась как высокая, умеренная, низкая.

**Результаты и их обсуждение.**

Гемодинамические и гемоконцентрационные показатели на этапах проводимого исследования во всех группах не имели существенных различий. При исследовании свертывающей системы крови установлено незначительное снижение количества тромбоцитов к 5-м суткам во всех исследуемых группах. В группе с НФГ снижение было более выраженным. В одном случае отмечалось снижение количества тромбоцитов на 30% от исходного количества. Исходное значение времени свертываемости и его изменения в ходе исследования у больных всех групп оставались на уровне от  $332,4 \pm 45,0$  до  $306 \pm 37,8$  сек и не имели существенных различий. После окончания лечения НФГ и НГ показатели системы свертываемости крови были в пределах нормальных значений (табл. №3).

## Показатели периферической крови

Показатели		НФГ 5 тыс.МЕ 4 раза/сут подкожно	НМГ 0,6 1 раз/сут подкожно	НМГ 0,4 1 раз/сут подкожно
Тромбоциты $n \cdot 10^9$	Предоперцион.	$377 \pm 50,1$	$372 \pm 32,0$	$382 \pm 32,0$
	1-е сутки п/о	$339 \pm 45,4$	$330 \pm 46,0$	$332 \pm 42,0$
	5-е сут п/о	$308 \pm 47,2$	$314 \pm 57,2$	$318 \pm 48,0$
Время свертывания крови с	Предоперцион.	$332,4 \pm 45,0$	$325,5 \pm 24,8$	$322 \pm 35,4$
	1-е сутки п/о	$304,6 \pm 39,5$	$307,3 \pm 42,1$	$306 \pm 37,8$
	5-е сут п/о	$312,6 \pm 28,7$	$317,5 \pm 32,8$	$312,1 \pm 34,4$
Протромбиновый индекс %	Предоперцион.	$98,1 \pm 5,4$	$96,9 \pm 6,3$	$98,8 \pm 5,7$
	1-е сутки п/о	$95,8 \pm 6,43$	$92,5 \pm 5,4$	$98,1 \pm 6,2$
	5-е сут п/о	$95,7 \pm 5,3$	$89,5 \pm 4,9$	$96,2 \pm 4,7$
Фибриноген г/л	Предоперцион.	$5,67 \pm 0,8$	$6,72 \pm 0,6$	$6,54 \pm 0,7$
	1-е сутки п/о	$5,98 \pm 0,9$	$5,96 \pm 0,9$	$6,01 \pm 1,0$
	5-е сут п/о	$6,8 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,8$	$6,13 \pm 1,1$
АЧТВ с	Предоперцион.	$33,2 \pm 3,0$	$32,4 \pm 4,1$	$31,9 \pm 4,0$
	1-е сутки п/о	$34,1 \pm 6,0$	$32,9 \pm 5,0$	$32,9 \pm 5,0$
	5-е сут п/о	$36,3 \pm 2,1$	$41,2 \pm 3,4$	$39,1 \pm 2,9$

При определении показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у пациентов в группах с применением НГ (надропарин кальция 0,6 и эноксапарин натрия) к 5-м суткам отмечено статистически достоверное увеличение. В группе с применением надрапарина 0,6 с  $32,4 \pm 4,1$  с до  $41,2 \pm 3,4$  с ( $p < 0,05$ ), при использовании эноксапарин натрия 40 мг с  $31,9 \pm 4,0$  до  $39,1 \pm 2,9$  с ( $p < 0,05$ ). В группе НФГ показатель АЧТВ в послеоперационном периоде увеличился с  $33,2 \pm 3,0$  до  $36,3 \pm 2,1$  с, однако это увеличение статистически недостоверно (табл. 3).

Клинические симптомы переносимости проводимого профилактического лечения НФГ и НГ определялись болевыми ощущениями в области инъекций, случаями послеоперационных кровотечений, наличием гематом, гематурией, количеством тромбоцитов крови. Болевые ощущения менее выражены в группе с использованием надропарин кальция (2 случая — 3,4%), при применении эноксапарин натрия они составили 4 случая (7%) и наиболее часто встречались при лечении НФГ — 9 случаев (15%). Группы НГ выгодно отличаются количеством встречающихся осложнений (надропарин кальция 0,6 — 17,2%, эноксапарин натрия 40 мг — 21%) от группы с использованием НФГ, где осложнения составили 43,3%.

Наиболее часто встречались гнойно-воспалительные осложнения: в группе НФГ — 8,3%, в группе надропарин кальция — 5,2%, эноксапарин натрия — 3,5% (табл. 3). Послеоперационные кровотечения встречались в группах с применением НФГ и НГ эноксапарин натрия 40 (по одному случаю — 1,7%), тогда как в группе, где применялся надропарин кальция, послеоперационные кровотечения не отмечались. Выраженные раневые гематомы отмечались чаще у пациентов, получавших терапию НФГ, — 4 случая (6,7%), в группах с применением надропарин кальция и эноксапарин натрия они составили по одному случаю — 1,7% (табл. 3). Макрогематурия в группе с применением надропарин кальция 0,6 не встречалась, в одном случае (1,7%) отмечалась в группе с использованием эноксапарин натрия 40 мг, в то время как в группе с применением НФГ это осложнение встречалось в 2 случаях (3,3%). ТЭО в группе НФГ наблюдались у 6,7% пациентов, в 2 случаях с летальным исходом (1 случай — ТЭЛА и 1 случай мезентериотромбоз). В группах с использованием НГ тромбоэмболические

осложнения встречались с одинаковой частотой и составили в каждой группе 3,4%. При введении надрапарина 0,6 1 раз в сутки в 2 случаях развился ТГВ голени с исходом выздоровления. В группе с применением эноксапарин натрия 40 мг в сутки — 1 случай ТГВ голени с исходом выздоровления, 1 случай летальной ТЭЛА. При изучении эффективности и переносимости лечения в исследуемых группах выявлена высокая антитромботическая эффективность гепаринов (табл. 3). Однако наиболее высокой она оказалась в группах НГ (надропарин кальция — 89,6%, эноксапарин натрия — 89,5%, НФГ — 81,7%). При этом самая хорошая переносимость лечения отмечалась в группах с применением НГ (надропарин кальция — 91,4%, эноксапарин натрия — 80,7%, НФГ — 70%).

#### Выводы:

1. Установлено, что НГ надропарин кальция и эноксапарин натрия одинаково высоко эффективны в профилактике ТЭО (надропарин кальция — 89,6%, эноксапарин натрия — 89,5%) и выгодно отличаются от НФГ (81,7% эффективности).
2. Эноксапарин натрия обладает более выраженным геморрагическим потенциалом в сравнении с надропарин кальция ( $p > 0,05$ ), однако количество геморрагических осложнений у НГ гораздо меньше, чем у гепарина — 11,7%, эноксапарин натрия — 5,1%; надропарин кальция — 1,7%.
3. Больным с исходными расстройствами коагуляции и высоким риском развития послеоперационных кровотечений целесообразно использование надропарин кальция. Изучение эффективности и переносимости НГ и НФГ в комплексе профилактики тромбоэмболической болезни.

#### Литература:

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин В.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности») // Флебология, 2010;3:7-12.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология, 2010;1:2-37.
3. Amin A.N., Lin J., Lenhart G., Schulman K.L. Clinical and economic outcomes in patients at risk of venous thromboembolism receiving appropriate enoxaparin or unfractionated heparin

prophylaxis // Thromb Haemost. 2009;102(2):321-326.

4. Deitelzweig S.B., Becker R., Lin J., Benner J. Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism // Thromb Haemost. 2008;100(5):810-820.

5. Schädlich P.K., Kentsch M., Weber M. et al. Cost effectiveness of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolic complications in acutely ill medical inpatients: modelling study from the hospital perspective in Germany // Pharmacoeconomics. 2006;24(6):571-591.

**ЛАПАРОСКОПИК  
ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯДА  
ТРОМБОЭМБОЛИК АСОРАТЛАРНИ  
ОЛДИНИ ОЛИШ**

Н.К. ИБРАГИМОВ, Э.К. КУРБАНОВ, З.Б. УРУНОВ, Р.А. ШАРИПОВ, А.Р. ДЖЕЛИЛОВ, Д.В. ДАВЫДОВ, Е.О. АНАШКИНА, Т.Х. АБДИХАКИМОВ, А. МИРАХМЕДОВ

Тошкент тиббиёт Академияси, Узбекистон Республикаси, Тошкент ш.

Ушбу маколада тромбоэмболик асоратларни профилактикасида НМГ ва НФГларни қиесий қуллаш қуриб чиқилган. Чунки тромбоэмболик асоратлар бемор ҳаёти учун қатта ҳавф тугдиради ва замонавий тиббиётда долзарб муаммо ҳисобланади. Биз утказган тажриба натижаларига қура надропарин кальций ва эноксапарин натрийларнинг иккаласи ҳам тромбоэмболик асоратларни профилактикасида баробар юқори самарали ҳисобланади. Энаксипарин натрий надропарин кальцийга қараганда юқорирок геморрагик потенциалга эга. Шунинг учун коагулопатияси булган ва операциядан кейин қон қетишга мойиллиги булган беморларда надропарин кальцийни қуллаш мақсадга мувофиқ.

**Калит сўзлар:** тромбоэмболик асоратлар, надропарин кальций, эноксапарин натрий, коагулопатия.