

Профилактика тромбоземболических осложнений бемипарином натрия в гинекологической практике

Т.А.Густоварова[✉], Л.С.Киракосян, Э.Э.Ферамузова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Пациенты с осложненными хирургическими заболеваниями относятся к группе высокого риска возникновения венозных тромбозов и тромбоземболий.

Цель исследования – оценка антикоагулянтных способностей бемипарина натрия у женщин, прооперированных лапароскопическим доступом, в гинекологической практике.

Материалы и методы. Обследованы и прооперированы по поводу множественной миомы матки (основная группа) 15 женщин. С целью профилактики тромбоземболических осложнений в послеоперационном периоде пациентки получали бемипарин натрия в виде подкожной инъекции 3500 МЕ (0,2 мл) через 6 ч после оперативного лечения, а далее 1 раз в 24 ч в течение 7 сут. Группу контроля составили 10 здоровых женщин. Для контроля эффективности применения бемипарина натрия, его влияния на различные компоненты системы гемостаза определялись следующие показатели: D-димер, подсчет числа тромбоцитов и уровень фибриногена.

Результаты. В предоперационном периоде у пациенток основной группы диагностировано достоверное повышение уровней D-димера и фибриногена ($p < 0,05$). После терапии бемипарином натрия значения показателей D-димера и фибриногена достоверно снизились, что сопоставимо со значениями группы контроля.

Заключение. Использование бемипарина натрия в послеоперационном периоде доказало свою высокую противотромботическую активность и низкий риск развития кровотечений.

Ключевые слова: тромбозы, тромбоземболии, гинекологические операции, низкомолекулярные гепарины, бемипарин натрия.

[✉] tanya.prof@yandex.ru

Для цитирования: Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Ферамузова Э.Э. Профилактика тромбоземболических осложнений бемипарином натрия в гинекологической практике. Гинекология. 2018; 20 (2): 74–76. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.74-76

Bemiparin sodium in prevention of tromboembolic complications in gynecological practices

T.A.Gustovarova[✉], L.S.Kirakosyan, E.E.Feramusova

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28

The patients with complicated surgical diseases are relating to the group of high risk of nascence of vein thrombosis and tromboembolism.

Aim of the study: to measure of the anticoagulant abilities of bemiparin sodium among women were operated by laparoscopic access in gynecological practices.

Materials and methods. 15 women who had been operated for multiple uterine fibroid were examined and enrolled in the basic group. The patients were administered bemiparin sodium 3500 IE (0.2 ml) injected subcutaneously in 6 hours after operative treatment, then once a day during 7 days for prevention of tromboembolic complications in the postoperative period. The control group included 10 healthy women. The following parameters were defined for the control of efficiency of using of bemiparin sodium, his influence on different components of the haemostatic system: D-dimer, thrombocytes quantity and level of fibrinogen.

Results. The significant elevation of level of D-dimer and fibrinogen was discovered among patients of the basic group during the preoperative period ($p < 0,05$). The values of indicators of D-dimer and fibrinogen significantly decreased after therapy by bemiparin sodium. It was matched for the values in the control group.

Conclusion. The using of bemiparin sodium in the postoperative period proved the high antitrombotic activity and the low risk of developing of bleeding.

Key words: thrombosis, tromboembolism, gynecological operations, low-molecular weight heparin, bemiparin sodium.

[✉] tanya.prof@yandex.ru

For citation: Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Feramusova E.E. Bemiparin sodium in prevention of tromboembolic complications in gynecological practices. Gynecology. 2018; 20 (2): 74–76. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.74-76

Введение

Главным направлением модернизации здравоохранения Российской Федерации является внедрение высокотехнологичных видов медицинской помощи. Современную оперативную гинекологию невозможно себе представить без эндоскопической хирургии. В данной области лапаротомия постепенно уступила свое место в комплексе лечебно-диагностических мероприятий лапароскопии. Сегодня эндоскопические возможности в гинекологии практически не имеют границ: проводятся надвлагалищные ампутации матки, операции на придатках матки, экстирпация, различные модификации при пролапсе тазовых органов и многие другие. Преимущества лапароскопического доступа можно перечислять без остановки: малая травматичность, минимальная кровопотеря, быстрый восстановительный период, возможность ранней активизации пациентки, незначительный косметический дефект, низкая вероятность возникновения спаечного процесса в малом тазу, введение наркотических обезболивающих препаратов сводится к минимуму. Однако такое широкое внедрение эндоскопической хирургии требует от врачей разных специальностей готовности к появлению осложнений различного характера.

Осложнения, связанные с проведением лапароскопических вмешательств, можно разделить на две группы. Первая

группа – осложнения, обусловленные техникой проведения. К ним относят повреждения крупных сосудистых сплетений, внутренних органов, мочевых путей, ожоги активным электродом. Вторая группа негативных последствий связана с техникой наложения пневмоперитонеума и положением Тренделенбурга, что является провоцирующим фактором венозного тромбоземболизма, который представляет собой одну из наиболее серьезных и, к сожалению, не до конца решенных проблем современной медицины [1].

Венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, которое объединяет тромбоз подкожных и глубоких вен, а также тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА). Данные состояния оказывают значительный социальный и экономический ущерб, характеризуясь высокими показателями как распространенности, так и летальности по всему миру. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тыс. эпизодов тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, которые становятся причиной около 300 тыс. смертей [2]. В европейских странах, в частности во Франции, ТЭЛА регистрируется до 100 тыс. случаев, в Англии и Шотландии ТЭЛА в 65 тыс. случаев является поводом для госпитализации, а в Италии 60 тыс. пациентов ежегодно переносят ТЭЛА [3].

Клинический признак	1 балл	2 балла
Возраст – 41–60 лет	+	
Лапароскопическая операция (>45 мин)		+
ИМТ > 25 кг/м ²	+	
Варикозное расширение вен	+	
Прием эстрогенов/гестагенов	+	

Впервые причины тромбообразования были описаны немецким доктором Р.Вирховым (1886 г.) и названы «триада Вирхова». Согласно концепции доктора Р.Вирхова на пути к образованию тромбоза организм проходит 3 основных этапа: травма внутренней стенки вены, понижение скорости тока венозной крови, повышение свертываемости крови [4]. Следовательно, основой профилактики венозных тромбозов у больных хирургического профиля являются их ранняя активизация, эластическая компрессия нижних конечностей и использование антикоагулянтной терапии. По данным многочисленных исследований, наибольшие результаты достигнуты при использовании препаратов класса низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства по сравнению с другими антикоагулянтными препаратами для профилактики ВТЭО [5]. Преимуществом этой группы: высокая анти-Ха-активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшая биодоступность и меньшая частота развития кровотечений [6]. Единственный зарегистрированный в России представитель II поколения этой группы лекарственных средств – бемипарин натрия.

Цель исследования – оценить антикоагулянтные способности бемипарина натрия у женщин, прооперированных лапароскопическим доступом в гинекологической практике.

Материал и методы

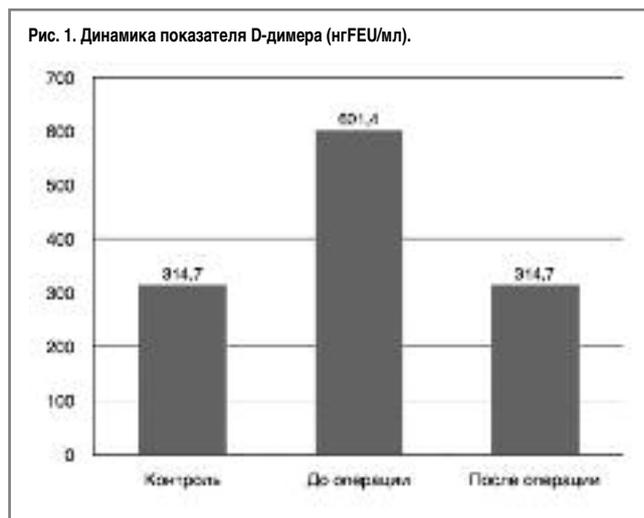
В рамках исследования для достижения поставленной цели были обследованы и прооперированы 15 женщин, находившихся на базе гинекологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. В качестве модели заболевания нами были выбраны пациентки с множественной миомой матки, клиническим проявлением которой являлись обильные маточные кровотечения. В анамнезе женщины с гемостатической целью получали гормональный гемостаз, а также антифибринолитическую терапию (транексамовая кислота). Группу контроля составили 10 здоровых женщин.

Средний возраст пациенток – 44,6±9,6 года. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) – больше 25 кг/м², пациентки имеют избыточную массу тела. Из соматического статуса исследуемых выявлено: острые респираторные заболевания 1 раз в год, варикозное расширение вен нижних конечностей, у 3 пациенток – хронический некалькулезный холецистит; у 4 – артериальная гипертензия 1-й степени, II стадии.

При изучении гинекологического анамнеза уделялось внимание возрасту наступления менархе, длительности менструации, количеству беременностей, родов и их исходу. Все участницы исследования находились на диспансерном учете по поводу миомы матки от 2 до 5 лет. Обильные менструальные кровотечения у пациенток – от 3 до 6 мес.

Характер профилактических мер в отношении ВТЭО больных хирургического профиля диктуется стратификацией риска по шкале Caprini. Данная модель учитывает планируемый объем и продолжительность оперативного лечения, соматический статус, анамнез пациента и другие факторы риска возникновения тромбозоболоческих осложнений. Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

По сумме баллов по шкале Caprini – 6 – наши пациентки относятся к группе с высоким риском ВТЭО. Следовательно, согласно существующим на данный момент протоколам по профилактике тромботических осложнений ре-



комендуется использовать фармакологическую профилактику с однокомпонентным дополнением механическими методами компрессии [7].

Всем пациенткам, включенным в исследование, назначался бемипарин натрия в виде подкожной инъекции 3500 МЕ (0,2 мл) через 6 ч после оперативного лечения, а далее 1 раз в 24 ч в течение 7 сут. Механическая компрессия вен нижних конечностей создана с помощью эластичных бинтов или компрессионных чулок. Ранняя активизация больных в послеоперационном периоде через 8 ч способствовала ускорению кровотока в магистральных сосудах (неспецифическая механическая профилактика венозного застоя).

В предоперационном периоде и для оценки эффективности применения бемипарина натрия, его влияния на различные компоненты системы гемостаза определялись следующие показатели:

1. Маркеры активации системы гемостаза и состояния тромботической готовности: количественное определение концентрации D-димера методом иммунохемилюминесценции (Immulite 2000, Siemens). D-димер, являясь маркером фибринообразования (поздний маркер гиперкоагуляции), может использоваться как критерий эффективности антикоагулянтной терапии.
2. Подсчет числа тромбоцитов (автоматический гематологический анализатор Nihon Kohden MEK 8222, Япония).
3. Определение концентрации фибриногена по Клауссу (автоматический коагулометр Sysmex CA1500, Япония, реагент Multifibren U, Siemens, Германия).

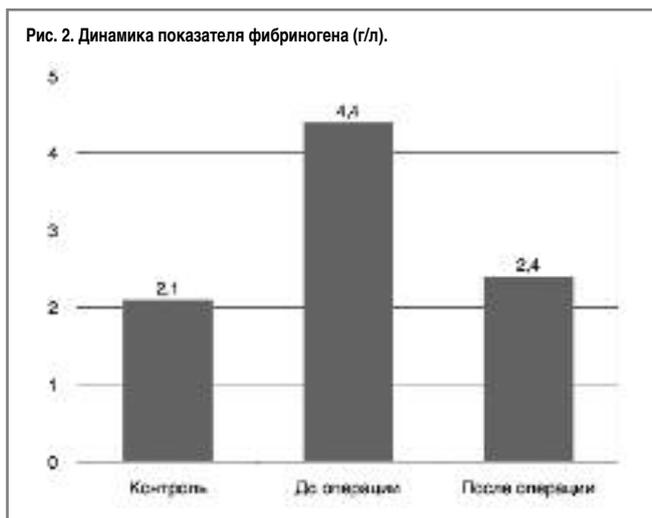
Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета R версии 3.3.2 статистического анализа и визуализации данных. Проверка на нормальность осуществлялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Параметрические критерии для сравнения неприменимы. Для сравнения данных контрольной и основной групп был применен критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе показателей значения D-димера до оперативного лечения в исследуемой группе нами выявлено достоверное увеличение данного параметра практически в 2 раза относительно аналогичного показателя группы контроля (601±251,1 и 310±131,4 нгFEU/мл соответственно). Уровень фибриногена также достоверно выше относительно группы здоровых женщин (табл. 2). Достоверных различий между уровнем тромбоцитов в двух группах нами выявлено не было.

После терапии бемипарином натрия произведено изменение основных показателей: D-димер, фибриноген и тромбоциты. Констатируется, что после терапии уровень D-димера и фибриногена достоверно снизился, что сопоставимо со значениями группы контроля (рис. 1, 2).

Полученные данные в ходе исследования не противоречат авторитетным данным мировой литературы [8]. Анти-



Показатель	До терапии (n=15)	Контроль (n=10)
D-димер, нгFEU /мл	601,4±251,1*	314,7±126,8*
Фибриноген, г/л	4,4±1,9*	2,1±0,89*
Тромбоциты, тыс./мкл	245±67,2	235±34,1

*Достоверность различий установлена (p<0,05).

коагулянтные свойства бемипарина натрия обусловлены наличием специфической последовательности пентасакхаридов, имеющей высокое сродство к антитромбину и потенцирующей его анти-Ха-факторную активность. Препарат демонстрирует самое высокое среди НМГ соотношение анти-Ха/Па-факторных активностей (8/1), что объясняет высокую противотромботическую активность и низкий риск развития кровотечений [9].

Кроме того, пациенткам, участвующим в исследовании, была проведена ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей – тромбоза глубоких вен не было выявлено. Также отсутствовали и геморрагические осложнения. Полученные нами положительные результаты еще раз подтверждают необходимость профилактического лечения послеоперационных пациентов НМГ в течение всего периода риска развития тромбозов.

В процессе работы мы осуществляли профилактику тромбозов в послеоперационном периоде. Эта стратегия имеет место в современном хирургическом сообществе, включая врачей-гинекологов, особенно при повышенном риске массивных кровотечений. На данный момент в мировой литературе есть убедительные доказательства целесообразности отсроченного (послеоперационного) старта тромбопрофилактики НМГ [10]. Среди зарегистрированных на фармацевтическом рынке препаратов только бемипарин натрия является первым представителем нового – II поколения и единственным НМГ, одобренным в Европе, для применения в режиме старта тромбопрофилактики в послеоперационном периоде. Доказано, что тромбопро-

филактика бемипарином одинаково эффективна как в предоперационном (за 2 ч), так и в послеоперационном (через 6 ч) старте [11].

Выводы

На сегодняшний день, несмотря на существующие международные рекомендации, проблема профилактики ВТЭО остается крайне острой. В РФ адекватная профилактика венозного тромбоза проводится только каждой четвертой пациентке: врачи пугают риск кровотечения, а также дороговизна препаратов. Добиться изменения ситуации возможно только с помощью стандартизации способов профилактики, повсеместного внедрения современных высокоэффективных методик и препаратов, разработки и утверждения национальных клинических рекомендаций, инструкций и стандартов терапии и профилактики тромбозов. В ходе исследования бемипарин натрия показал высокую эффективность и безопасность, по многим показателям превосходящие известные НМГ I поколения.

Литература/References

1. Духин А.О. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями. *Лечащий врач*. 2014; 3: 48–51. / Dukhin A.O. Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozheniy pri khirurgicheskom lechenii patsientok s ginekologicheskimi zabolevaniyami. *Lechasbbij vrach*. 2014; 3: 48–51. [in Russian]
2. Каиров Г.Т. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий. Под ред. Г.Т.Каирова. Томск, 2011; с. 33–6 / Kairov G.T. Diagnostika, lechenie i profilaktika trombozov i tromboembolij. Pod red. G.T.Kairova. Tomsk, 2011; s. 33–6. [in Russian]
3. Gonzalez Mj. Clinical experience with bemiparin and new reseach lines. *Prog Revof Ven Thromboembol Dis* 2007; p. 262–341.
4. Вирхов Р. Развалины Трои. *Исторический вестник*. 1880; 1 (2): 415–30. / Virkhov R. Razvaliny Troi. *Istoricheskij vestnik*. 1880; 1 (2): 415–30. [in Russian]
5. Стуров Н.В. Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии. *Трудный пациент*. 2012; 10 (12): 16–20. / Sturov N.V. Ispolzovanie bemiparina v kachestve sredstva profilaktiki venoznykh trombozov v obsbej khirurgii i operativnoj onkologii. *Trudnyj patsient*. 2012; 10 (12): 16–20. [in Russian]
6. Kakkar W, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative, doubleblind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty. *Thromb Haemost* 2000; 83: 523–9.
7. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов. М.: Стандарт информ, 2015. / Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya). Profilaktika tromboembolicheskikh sindromov. M.: Standart inform, 2015. [in Russian]
8. Ferruccio De Lorenzo et al. *Am Heart J* 2002; 143: e3.
9. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. Пер. с англ. М., 2000; 191–82. / Shiffman F.D. Patofiziologiya krovi. Per. s angl. M., 2000; p. 191–82. [in Russian]
10. Moreno González E, Fontcuberta J, de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 744–7.
11. Martinez-González J, Vila L, Rodríguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (6): 793–802.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Густоварова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Киракосян Лариса Симоновна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ

Ферамузова Эльмира Элифхановна – заочный аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ