

Р.А. ХВАСТУНОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, С.Е. ТОЛСТОПЯТОВ^{1,2}

¹Волгоградский государственный медицинский университет

²Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

БЕМИПАРИН В ПРАКТИКЕ ОБШИРНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДА

Целью нашего исследования является оценка собственного опыта применения низкомолекулярных гепаринов, в частности бемипарина, у группы больных повышенного риска венозных тромбозных осложнений при выполнении расширенных оперативных вмешательств по поводу рака желудка и пищевода. Произведен сравнительный анализ данных групп, продемонстрированы непосредственные результаты применения бемипарина у онкологических больных.

Ключевые слова: венозные тромбозные осложнения, низкомолекулярные гепарины, бемипарин, рак желудка, рак пищевода, лимфаденэктомия.

R.A. KHVAVSTUNOV^{1,2}, MD, Prof., S.E. TOLSTOPYATOV^{1,2}

¹Volgograd State Medical University

²Volgograd regional clinical oncologic dispensary

USE OF BEMIPARIN IN PATIENTS UNDERGOING MAJOR SURGERY FOR ESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER

The purpose of our study is to evaluate our own experience in the use of low molecular weight heparins, in particular bemiparin, in a group of patients with an increased risk of venous thromboembolic events undergoing major surgery for esophageal and gastric cancer. The study presents a comparative analysis of these groups and short-term results of the use of bemiparin in cancer patients.

Keywords: venous thromboembolic events, low molecular weight heparins, bemiparin, gastric cancer, esophageal cancer, lymphadenectomy.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО) представляют существенную проблему для здравоохранения. В США и Европе ежегодно тромбозы глубоких вен (ТГВ) развиваются у 160 из 100 тыс. населения, 20 из 100 тыс. поражены нефатальными формами тромбозной легочной артерии (ТЭЛА), у 5 из 100 тыс. ТЭЛА диагностируется посмертно данными аутопсии [1–3]. В 6 европейских странах ежегодное количество ВТЭО-ассоциированных смертей приближается к 370 тыс., причем 2/3 из них внутрибольничные [4]. Общественные затраты, связанные с диагностикой и лечением ВТЭО, варьируют в диапазоне от 600 до 900 млн евро в странах Восточной Европы и около 3 млрд долл. в США [5].

Острота проблемы возрастает у онкологических пациентов, имеющих 7-кратное повышение частоты ВТЭО [6]. Описанная впервые в 1865 г. Armand Trousseau специфическая предрасположенность крови онкологических больных к гиперкоагуляции в последующем многократно подтвердилась [7]. Сам автор, обнаружив у себя склонность к тромбозам, верно диагностировал поразивший его рак желудка в последней стадии. Сегодня идиопатический мигрирующий тромбоз у онкологических пациентов именуется паранеоплазией Trousseau. В его основе – выделение опухолевыми клетками ракового прокоагулянта, экспрессия тканевого фактора, а также

прокоагулянтная активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль и т. д. [8].

В первые шесть месяцев после выявления онкологического процесса ВТЭО наиболее часто встречаются у пациентов с опухолями костей (37,7 на 1000), яичников (32,6 на 1000), головного мозга (32,1 на 1000) и поджелудочной железы (22,7 на 1000) [9]. Риск ТЭЛА возрастает до 20% [10]. Так, на аутопсии признаки ВТЭО обнаруживаются у 50% онкологических больных, фатальной ТЭЛА – у 15% пациентов и у 43% – других смертельных осложнений [11]. В условиях подобной эндогенной гиперкоагуляции внешние факторы, включая лечебные воздействия, способны критично повлиять на сдвиг гомеостаза. Зарубежные исследователи сообщают о риске ВТЭО на фоне радио- и химиотерапии, включая ее относительно облегченный амбулаторный вариант [12–14].

Идентификация риска ВТЭО у нехирургических больных возможна в соответствии с критериями университета Падуи (табл. 1) [15].

Достижение 4 баллов соответствует риску ВТЭО 4,8%, при этом 2,9% – в течение ближайших 3 месяцев. ТЭЛА развивается у 2,8% пациентов. При 5–10 баллах угроза ВТЭО достигает 8,1%, при этом в ближайшие 3 месяца – у 7,2%, а угроза ТЭЛА возрастает до 3,2%. Высокий риск ВТЭО у онкологических больных хирургического профиля, когда дополнительное давление на систему коагуляции оказывают хирургическая интервенция и сопутствующие

Таблица 1. Оценка риска развития ВТЭО согласно критериям университета Падуи

| Основные особенности | Баллы |
|---|-------|
| Метастатический рак ^а | 3 |
| Предшествующие ВТЭО (за исключением тромбоза поверхностных вен) | 3 |
| Пациенты с ограничением режима ^б | 3 |
| С диагностированными тромбоопасными состояниями ^с | 3 |
| Послеоперационные больные либо травмированные ^б (< 1 месяца) | 2 |
| Больные >70 лет | 1 |
| С заболеваниями сердечно-сосудистой/дыхательной систем | 1 |
| ОИМ или ишемический инсульт | 1 |
| Острые инфекционные/ревматологические заболевания | 1 |
| Ожирение ИМТ > 30 | 1 |
| В процессе гормонотерапии | 1 |

А – пациенты с регионарными и отдаленными метастазами и/или те, у которых химиотерапия или лучевая терапия произведена неoadьювантно в период до 6 месяцев.
 В – пациенты, находящиеся на постельном режиме (ввиду ограничения физических возможностей либо по рекомендации врача) последние 3 дня.
 С – пациенты с дефектом транспортировки тромбопластина к тканям либо протеина С, S, фактора V Лейдена, с протромбиновой мутацией в гене G20210A и антифосфолипидным синдромом.

ей длительный наркоз, продолжительная интенсивная терапия, обездвиженность пациентов, носительство ими центрального венозного и перидурального катетеров. Отягощающими моментами являются также возраст, ожирение, кардиоваскулярный анамнез. Стратификация риска ВТЭО в ходе хирургического лечения представлена в *таблицах 2 и 3*.

Онкологические хирургические вмешательства, особенно полостные, непременно относятся к факторам высокого риска тромботических осложнений. После операции угроза ВТЭО в бассейне вен дистальных отделов нижней конечности варьирует в диапазоне от 40 до 80%, в проксимальных отделах – от 10 до 30%, а риск ТЭЛА превышает 1%.

По существу единственным медикаментозным средством профилактики ВТЭО долгое время оставался

нефракционированный гепарин (НФГ) (с момента первой публикации о нем в 1938 г.), включенный в отраслевой стандарт по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений [16]. Он многократно подтвердил свою эффективность, особенно в urgentных ситуациях.

НФГ – гетерогенная смесь полисахаридов со средней молекулярной массой 15000 Да, полученная из слизистой оболочки кишечника свиньи. Он связывается с антитромбином III, образуя комплекс, который инактивирует ряд факторов, причем факторы IIa и Xa наиболее чувствительны к ингибированию. НФГ – мощный антикоагулянт с узким терапевтическим окном, коротким периодом полувыведения и низкой биодоступностью после подкожного введения. Онкологические больные, перенесшие хирургическое вмешательство, несмотря на профилактику посредством НФГ, остаются подверженными повышенному риску возникновения ВТЭО, особенно пациенты в возрасте старше 60 лет (OR = 2,6; 95% ДИ 1,2–5,7), при наличии предшествующих эпизодов ВТЭО (OR = 6; 95% ДИ 2,1–6,8), распространенных стадий рака (OR = 2,7, 95% ДИ, 1,4–5,2), анестезии более 2 ч (OR = 4,5, 95% ДИ, 1,1–19) и отсроченной активизации [17].

В связи с этим представляет интерес новый класс препаратов – низкомолекулярные гепарины (НМГ), полученные путем химической и ферментативной деполимеризации из НФГ. Они имеют среднюю молекулярную массу от 4000 до 7000 Да, что значительно повышает период их полувыведения и биодоступность при подкожном введении. Фракции ниже критической массы 5400 Да обладают селективной антиXa-активностью, фракции массой более 5400 Да, подобно НФГ, ингибируют Xa- и IIa-факторы. Для стандартных НМГ соотношение антиXa/анти IIa равно 2-5/1, что снижает риск побочных кровотечений. Еще более высокое соотношение сопровождается более выраженной антитромботической активностью и, следовательно, более выраженными клиническими преимуществами.

Первым НМГ второго поколения является бемипарин натрия (Цибор, «Берлин-Хеми/Менарини»). Он обладает самой низкой средней молекулярной массой 3600 Да, относительной однородностью (более 85% цепей весят менее 6000 Да), следовательно, самой высокой биодоступностью при подкожном введении (96%) и самым длительным периодом полураспада (5,3 ч). Соотношение антиXa/анти IIa составляет 8/1, что минимизирует риск побочных кровотечений. Кроме того, бемипарин

Таблица 2. Определение риска ВТЭО у хирургических пациентов

| Категория | Частота тромбоза вен нижних конечностей | Частота тромбоза проксимальных вен | Частота тотального венозного тромбоза |
|--------------|---|------------------------------------|---------------------------------------|
| Высокий риск | 40–80% | 10–30% | >1% |
| Средний риск | 10–40% | 1–10% | 0,1–1% |
| Низкий риск | <10% | <1% | <0,1% |

ЛЭ – легочная эмболия, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Таблица 3. Категории рисков, согласно клиническим факторам, у пациентов хирургического профиля

| Категория риска |
|--|
| <p>Высокий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • объемные общехирургические операции у пациентов старше 60 лет, • объемные общехирургические операции у пациентов 40–60 лет и онкобольных или наличие ТГВ/ЛЭ, или другие факторы риска, включая тромбофилию в анамнезе. |
| <p>Средний:</p> <ul style="list-style-type: none"> • объемные общехирургические операции у пациентов 40–60 лет без дополнительных факторов риска, • хирургические вмешательства малых объемов у пациентов старше 60 лет, • хирургические вмешательства малых объемов у пациентов 40–60 лет с ТГВ/ЛЭ или другие факторы риска в анамнезе. |
| <p>Низкий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • объемные общехирургические операции у пациентов старше 40 лет без факторов риска, • хирургические вмешательства малых объемов у пациентов 40–60 лет без факторов риска. |

вызывает 3–5-кратное повышение свободного ингибитора тканевого фактора (TFPI) тромбинообразования, натурального антикоагулянта, синтезируемого эндотелиальными клетками, что приводит к выраженному антикоагулянтному синергизму [18].

Бемипарин характеризуется благоприятным геморрагическим профилем. Дозы препарата, используемые для

получения антитромботического эффекта, значительно ниже доз, вызывающих кровотечение [19]. Кроме того, бемипарин вызывает меньшее кровотечение, чем эноксапарин в тех же дозах [20].

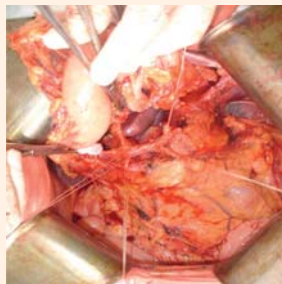
Бемипарин доступен в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл) для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл) для профилактики ВТЭО у больных высокого риска. У хирургических пациентов 0,2 мл препарата вводят подкожно за 2 ч до или через 6 ч после окончания операции и далее ежедневно в эквивалентных дозах до выписки, но не менее 7–10 суток. У пожилых пациентов кумулятивный эффект отсутствует и коррекции доз препарата не требуется [21].

Перечень побочных эффектов и осложнений препарата представлен традиционными для всех гепаринов эххимозами и гематомами в месте инъекций, тромбоцитопенией, как правило, неиммунного происхождения с дефицитом тромбоцитов 10–30%, переходящей элевацией трансаминаз. Аллергические реакции и кровотечения встречаются редко.

Целью нашего исследования являлось изучение возможности профилактики ВТЭО препаратом бемипарин у онкологических больных хирургического профиля. С его помощью мы рассчитывали улучшить результаты лечения одной из самых тяжелых категорий пациентов, заболевание которых требовало расширенных операций на желудке и пищевode. Нашу обеспокоенность вызывал широкий перечень факторов риска ВТЭО у этих больных, связанных с основным заболеванием в продвинутой стадии, их возрастом и коморбидностью, масштабом операций, длительностью наркоза и реанимационного периода, обездвиженностью пациентов и освоением центрального венозного доступа.

Рисунок 1.

Этап D3-лимфодиссекции. Полностью обнажены чревный ствол, общая печеночная, левая желудочная и селезеночная артерии

**Рисунок 2.**

Завершение D3-лимфодиссекции. Визуализирована нижняя полая вена, брюшной отдел аорты, левая почечная вена

**Рисунок 3.**

Лимфодиссекция средостения. Пищевод пересечен. Обнажены аорта, непарная вена, трахея и правый главный бронх

**Рисунок 4.**

Состояние после шейно-надключичной лимфодиссекции. Обнажены сонный и наружный шейный треугольники с сонной артерией и югулярной веной



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2004 по 2017 г. мы располагали опытом радикального хирургического лечения 371 больного раком желудка (РЖ) и 56 больных раком грудного отдела пищевода (РП). В исследование включены только случаи, когда объем операций значительно превышал стандартный: при РЖ всем больным была выполнена сверхрасширенная D3-лимфодиссекция, при РП – 3F-лимфодиссекция. Все они отличались повышенной травматичностью. Случаи, когда у больных в историях болезни не было четкого указания на профилактические противотромбоэмболические мероприятия, из данного исследования исключены. Все пациенты относились к расчетной категории высокого риска ВТЭО.

Ретроспективную часть исследования составила группа пациентов, оперированных с 2004 по 2012 г. включительно. В этой группе мы проводили профилактику ВТЭО двух- либо трехкратным введением в сутки 5000 ед. НФГ подкожно после операции. Длительность терапии также не была регламентирована. Как правило, гепарины вводились в течение всего реанимационного периода и далее 1–3 дня в профильном отделении. Общая длительность гепаринопрофилактики обычно составляла 7–10 суток. Механические средства профилактики использовались несистематически.

Проспективный этап исследования стартовал в 2013 г., когда для профилактики ВТЭО мы применяли бемипарин 3500 ед. подкожно. У 8 больных раком пищевода с дисфагией и у 2 больных РЖ с декомпенсированным стенозом и массой тела менее 60 кг доза препарата была редуцирована до 2500 ед. в сутки. Первая инъекция осуществлялась за 2 ч до операции, реже – через 6 ч после ее окончания. Дальнейший период однократного введения имел продолжительность 10–14 суток. Эластическую компрессию нижних конечностей осуществляли в течение 5–8 суток всем больным. Значительную часть пациентов этой группы к 3-й неделе нахождения в стационаре мы переводили на пероральные прямые антикоагулянты либо рекомендовали их для амбулаторного приема в случае выписки из стационара.

Контрольная группа больных РЖ (2004–2012 гг.) насчитывала 219 пациентов, из них 84 после гастрэктомии (ГЭ), 135 – после субтотальной дистальной резекции желудка (СДРЖ), основная (2013–2017 гг.) – 152 человека, из них 71 пациент после ГЭ, 81 – после СДРЖ. Распределение основных предикторов риска ВТЭО представлено в *таблице 4*.

Анализ исходных параметров показал относительное равенство групп сравнения. Обращало на себя внимание тотальное использование перидуральной анестезии в основной группе в более позднем периоде. В основной группе за счет принципиально ранней активизации

Таблица 4. Основные факторы риска развития ВТЭО у больных РЖ

| Критерии риска | Основная группа n = 152 | Контрольная группа n = 219 | Различия p |
|--|---|---|---------------|
| Средний возраст: • Старше 60 • Старше 70 | 54,6 ± 5,2 лет 27 (17,8 ± 3,1%) 12 (7,9 ± 2,5%) | 57,8 ± 4,9 лет 28 (12,8 ± 2,3%) 23 (10,5 ± 2,1%) | p > 0,05 |
| ИМТ > 30 | 24 (15,8 ± 3,0%) | 31 (14,2 ± 2,4%) | p > 0,05 |
| Вес < 60 кг | 2 (1,3 ± 0,9%) | 4 (1,8 ± 0,9%) | p > 0,05 |
| ОИМ, СН в анамнезе | 12 (7,9 ± 2,5%) | 11 (5,0 ± 1,5%) | p > 0,05 |
| ОНМК в анамнезе | 3 (1,4 ± 1,0%) | 4 (1,8 ± 0,9%) | p > 0,05 |
| ВТЭО в анамнезе | 2 (1,3 ± 0,9%) | 1 (0,5 ± 0,5%) | p > 0,05 |
| Мерцательная аритмия | 19 (12,5 ± 2,7%) | 15 (6,8 ± 1,7%) | p > 0,05 |
| Гормонотерапия, ДГТ, ХТ, стимуляция эритропоэза в анамнезе | 1 (0,7 ± 0,7%) | 0 | p > 0,05 |
| Стадия РЖ: • I • II • III | 18 (11,8 ± 2,6%) 74 (48,7 ± 4,0%) 29 (19,1 ± 3,2%) | 27 (12,3 ± 2,2%) 118 (53,9 ± 3,4%) 30 (13,7 ± 2,3%) | p > 0,05 |
| Осложнения РЖ: • Стеноз (проксимальный и дистальный) | 39 (25,7 ± 3,5%) | 68 (31,1 ± 3,1%) | p > 0,05 |
| Кровотечение + анемия | 7 (4,6 ± 1,7%) | 13 (5,9 ± 3,3%) | p > 0,05 |
| Параканкрозное воспаление | 5 (3,3 ± 1,4%) | 3 (1,4 ± 0,8%) | p > 0,05 |
| Длительность операции: • До 2 ч • 2–4 ч • Более 4 ч | 23 (15,1 ± 2,9%) 103 (67,8 ± 3,8%) 34 (22,4 ± 3,1%) | 20 (9,1 ± 1,9%) 136 (62,1 ± 3,3%) 63 (28,8 ± 3,1%) | p > 0,05 |
| Длительность постельного режима: 3–7 дней Более 7 дней | 129 (84,9 ± 2,9%) 23 (15,3 ± 2,9%) | 169 (77,2 ± 2,8%) 50 (22,8 ± 2,8%) | p > 0,05 |
| Катетер центрального венозного доступа | 152 (100%) | 219 (100%) | p > 0,05 |
| Послеоперационные осложнения: • «малые» • «большие» | 4 (2,6 ± 1,3%) 7 (4,6 ± 1,7%) | 9 (4,1 ± 1,3%) 15 (6,8 ± 1,7%) | p > 0,05 |

ИМТ – индекс массы тела, ОИМ – острый инфаркт миокарда, СН – стенокардия напряжения, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, ХТ – химиотерапия. «Малые» критерии воспаления: нагноение раны, эвентрации. «Большие» критерии: интраабдоминальные абсцессы, панкреатиты, несостоятельности анастомозов. «Малые» критерии воспаления: нагноение раны, эвентрации. «Большие» критерии: интраабдоминальные абсцессы, панкреатиты, несостоятельности анастомозов.

пациентов после операции уменьшилась длительность их постельного режима.

Расширение объема операций происходило за счет удаления клетчатки и перигастральных лимфоузлов, потенциально содержащих метастазы вне связок желудка. Лимфодиссекция приводила к обнажению всех сосудов чревной трифуркации, гепатодуоденальной связки и парааортального пространства на участке от диафрагмы до отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии [22–24]. Травматичность вмешательств демонстрируют *рисунки 1, 2*.

Очевидно, что в ходе таких операций создавалось большое раневое поле с многочисленными очагами капиллярного кровотечения. Требования к гемостазу многократно возрастали. Применялось широкое дренирование отлогих участков брюшной полости 4–5 дренажами, проведенными через отдельные разрезы, что дополнительно нарушало целостность кожных покровов и, в свою очередь, создавало предпосылки для геморрагии. Дренажи улавливали как кровь, так и лимфоистечение после операции на протяжении 3–8 суток. В этих условиях мы получали конфликт между потребностью в профилактике ВТЭО и повышенной угрозой кровотечений.

Группа операций на пищеводе отличалась еще большей травматичностью, а больные были, как правило, изнурены длительной дисфагией и недостаточностью питания. Контрольная группа больных РП (2004–2012 гг.) насчитывала 24 человека, основная (2013–2014 гг.) – 32. Их характеристика представлена в *таблице 5*.

Сравнивая данные статистические группы, мы также не выявили значимых различий. Следует отметить процентное преобладание послеоперационных осложнений в контрольной группе, в то время как продолжительность постельного режима была меньше в основной группе. Отмечается традиционное преобладание случаев перидуральной анестезии в основной группе больных РП.

Сложность операций на пищеводе значительно превышает таковую в желудочной хирургии, соответственно, растет их травматичность. Помимо лапаротомии с лимфодиссекцией на ветвях чревного ствола (*рис. 1*), применяется правосторонняя торакотомия с парааортальной, паратрахеальной и паразофагеальной лимфодиссекцией (*рис. 3*). На этом этапе мы пересекали грудной лимфатический проток и извлекали желудок в плевральную полость, формировали внутривнутриплевральные пищеводно-желудочный анастомоз. Далее выполняли разрез на шее с целью надключичной лимфодиссекции (*рис. 4*). Таким образом, по ходу операции мы дважды меняли положение больного на операционном столе, вторгались в различные шокогенные зоны (брюшная и плевральная полость, забрюшинное пространство и средостение, шея) и устанавливали суммарно от 4 до 7 дренажей. В условиях такой хирургической интервенции возрастают требования как к качеству гемостаза, так и к эффективности и безопасности противотромботической защиты.

Таблица 5. Основные факторы риска развития ВТЭО у больных РП

| Критерии риска | Основная группа n = 32 | Контрольная группа n = 24 | Различия p |
|--|--|---|---------------|
| Средний возраст: • Старше 60 • Старше 70 | 53,5 ± 6,5 лет 8 (25,0 ± 7,7%) 2 (6,3 ± 4,3%) | 49,8 ± 5,9 лет 4 (16,7 ± 7,6%) 3 (12,5 ± 6,8%) | p > 0,05 |
| ИМТ: • > 30 | 3 (9,4 ± 5,2%) | 2 (8,3 ± 5,6%) | p > 0,05 |
| Вес < 60 кг | 4 (12,5 ± 5,8%) | 2 (8,3 ± 5,6%) | p > 0,05 |
| ОИМ, СН в анамнезе | 3 (9,4 ± 5,2%) | 3 (12,5 ± 6,8%) | p > 0,05 |
| ОНМК в анамнезе | 1 (3,1 ± 3,1%) | 1 (4,2 ± 4,1%) | p > 0,05 |
| ВТЭО в анамнезе | 2 (6,3 ± 4,3%) | 2 (8,3 ± 5,6%) | p > 0,05 |
| Мерцательная аритмия | 6 (18,8 ± 6,9%) | 4 (16,7 ± 7,6%) | p > 0,05 |
| Гормонотерапия, ДГТ, ХТ, стимуляция эритропоэза в анамнезе | 0 | 0 | p > 0,05 |
| Стадия РП: • I • II • III | 3 (9,4 ± 5,2%) 17 (53,1 ± 8,8%) 12 (37,5 ± 8,6%) | 3 (12,5 ± 6,8%) 13 (54,1 ± 10,2%) 8 (33,3 ± 9,6%) | p > 0,05 |
| Осложнения РП: Дисфагия III и IV степени Кровотечение + анемия Параанкротное воспаление | 7 (21,9 ± 8,0%) 3 (9,4 ± 5,2%) 6 (18,5 ± 6,9%) | 6 (25,0 ± 8,8%) 2 (8,3 ± 5,6%) 3 (12,5 ± 6,8%) | p > 0,05 |
| Длительность операции: • До 4 ч • Более 4 ч | 13 (40,6 ± 8,7%) 19 (59,4 ± 8,7%) | 7 (29,2 ± 9,3%) 17 (70,8 ± 9,3%) | p > 0,05 |
| Длительность постельного режима: • 3–7 дней • Более 7 дней | 20 (62,5 ± 8,6%) 12 (37,5 ± 8,6%) | 13 (54,2 ± 10,2%) 11 (45,8 ± 10,2%) | p > 0,05 |
| Катетер центрального венозного доступа | 152 (100%) | 219 (100%) | p > 0,05 |
| Послеоперационные осложнения: • «малые» • «большие» | 2 (6,3 ± 4,3%) 3 (9,4 ± 5,2%) | 2 (8,3 ± 5,6%) 3 (12,5 ± 6,8%) | p > 0,05 |



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоземболии¹

- Удобство применения
в клинической практике¹
- Оптимальный
фармакологический
профиль²
- Выраженный
антитромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²



1. Инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:

Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и переходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции). **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015). Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2,4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015 и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU_ZIB-01-2017. Утверждено в печать 07.2017



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе из 371 больного РЖ после операции мы получили 18 ($4,9 \pm 1,1\%$) ВТЭО, из них 16 ($7,3 \pm 1,8\%$) – в контрольной группе и 2 ($1,3 \pm 0,9\%$) – в основной. Разница статистически достоверна, $p < 0,05$. Летальным оказался 1 ($0,5 \pm 0,5\%$) случай ТЭЛА в контрольной группе. В основной группе на 152 расширенные операции мы не получили ни одного летального исхода от тромбоэмболических осложнений. Детально их характеристика представлена в *таблице 6*.

Геморрагических осложнений получено 16 ($4,3 \pm 1,1\%$), из них в контрольной группе – 14 ($6,4 \pm 1,7\%$), в основной – 2 ($1,3 \pm 0,9\%$). Статистически значимо их уменьшение в основной группе. И хотя мы не можем абсолютно исключить ятрогенные кровотечения, связанные с погрешностью хирургической техники, тем не менее результат свидетельствует о снижении геморагий после применения бемипарина в сравнении с НФГ. Мы не зафиксировали случаев гематом при перидуральном обезболивании в серии наших наблюдений.

Среднее время удержания дренажей брюшной полости составило 5 суток после расширенной резекции желудка и 7 – после гастрэктомии. Эти показатели отличались стабильностью в контрольной и основной группах. Обычно к 3-м суткам геморрагический характер отделяемого по дренажам сменялся на серозный и в последующем уменьшался в объеме. Средний объем потерь по дренажам в контрольной группе составил $970 \text{ мл} \pm 295 \text{ мл}$, в основной – $840 \pm 225 \text{ мл}$. Единичные случаи длительной (более 10 суток) лимфорееи наблюдались в каждой из групп, но заключения по этому поводу требуют более представительных исследований.

Аллергических реакций на НФГ и бемипарин мы не наблюдали. Бессимптомная элевация трансаминаз

достоверно преобладала в контрольной группе – 17 ($7,8 \pm 1,8\%$) против 2 ($1,3 \pm 0,9\%$), хотя, по нашему мнению, это обстоятельство на фоне множества возможных причин и слабой выраженности проявлений не требует значительного акцента.

Умеренная тромбоцитопения чаще встречалась в группе применения НФГ, различия достигли границ статистической достоверности. Данный показатель в контрольной группе составил 15 ($6,8 \pm 1,7\%$), в то время как в основной – 2 ($1,3 \pm 0,9\%$).

После 56 экстирпаций пищевода с трехзональной лимфодиссекцией мы зафиксировали 8 ($14,3 \pm 4,7\%$) ВТЭО: 7 ($29,2 \pm 9,3\%$) – в контрольной и 1 ($3,1 \pm 3,1\%$) – в основной группе. Фатальный случай – 1 ($4,2 \pm 4,1\%$) массивной ТЭЛА мы получили на фоне профилактики НФГ (*табл. 7*).

Геморрагические осложнения чаще встречались в контрольной группе, что свидетельствует о безопасности применения бемипарина после столь обширных операций. Дренажи из брюшной полости мы обычно убирали к 5-м суткам, получив по ним суммарно в контрольной группе $850 \pm 375 \text{ мл}$ отделяемого, а в основной – $780 \pm 250 \text{ мл}$. Характер потерь по дренажам не отличался и являлся в ранние сроки после операции геморрагическим, позже – серозным. Плевральные дренажи улавливали за 7–8 суток по $950 \pm 255 \text{ мл}$ выпота в контрольной группе и $820 \pm 210 \text{ мл}$ – в основной. Как правило, к 4–5-м суткам плевральный экссудат иссякал. Извлечение дренажей мы начинали после рентгеновского контроля анастомоза на 7-е сутки после операции.

В серии наших наблюдений рост трансаминаз и временная депрессия тромбоцитов чаще ($p > 0,05$) наблюдались в группе применения НФГ. Осложнений вокруг перидурального проводника мы не зафиксировали ни разу.

Таблица 6. Тромбоэмболические, геморрагические и гепаринспецифические послеоперационные осложнения у больных РЖ


| Вид осложнений | Основная группа n = 152 | Контрольная группа n = 219 |
|--|----------------------------|-------------------------------|
| Тромбоз глубоких вен нижних конечностей | 2 ($1,3 \pm 0,9\%$) | 10 ($4,6 \pm 1,4\%$) |
| Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии | 0 | 5 ($2,3 \pm 1,0\%$) |
| Массивная ТЭЛА | 0 | 1 ($0,5 \pm 0,5$) |
| Гематома п/о раны | 1 ($0,7\% \pm 0,7$) | 9 ($4,1 \pm 1,3\%$) |
| Кровотечение, потребовавшее реоперации | 1 ($0,7\% \pm 0,7$) | 5 ($2,3 \pm 1,0\%$) |
| Неиммунная тромбоцитопения | 2 ($1,3\% \pm 0,9$) | 15 ($6,8 \pm 1,7\%$) |
| Элевация трансаминаз | 2 ($1,3\% \pm 0,9$) | 17 ($7,8 \pm 1,8\%$) |
| Летальные случаи | 0 | 1 ($0,5 \pm 0,5$) |

Таблица 7. Тромбоэмболические, геморрагические и гепаринспецифические послеоперационные осложнения у больных РП

| Вид осложнений | Основная группа n = 32 | Контрольная группа n = 24 |
|--|---------------------------|------------------------------|
| ТГВ | 0 | 2 (8,3 ± 5,6%) |
| ТЭМВЛА | 1 (3,1 ± 3,1%) | 3 (12,5 ± 6,8%) |
| Массивная ТЭЛА | 0 | 2 (8,3 ± 5,6%) |
| Гематома п/о раны | 0 | 3 (12,5 ± 6,8%) |
| Кровотечение, потребовавшее реоперации | 0 | 1 (4,2 ± 4,1%) |
| Неиммунная тромбоцитопения | 0 | 1 (4,2 ± 4,1%) |
| Элевация трансаминаз | 2 (6,3 ± 4,3%) | 4 (16,7 ± 7,6%) |
| Летальные случаи | 0 | 1 (4,2 ± 4,1%) |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь низкофракционированным гепарином II поколения, бемипарин обладает целым спектром клинических преимуществ. Он имеет высокую биодоступность и более продолжительный период полувыведения, что обуславливает возможность однократного

ежесуточного его подкожного введения как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Он вызывает прогнозируемый ответ и не требует рутинного лабораторного контроля. Препарат демонстрирует достаточную безопасность и эффективность в вопросах профилактики ВТЭО после обширных онкологических вмешательств. 

ЛИТЕРАТУРА

- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*, 1991, 302(6778): 709-711/
- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*, 1991, 78(7): 849-852.
- Anderson FA, Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*, 1992, 152(8): 1660-1664.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4): 756-764.
- McGuckin M, Waterman R, Brooks J, et al. Validation of venous leg ulcer guidelines in the United States and United Kingdom. *Am J Surg*, 2002, 183(2): 132-137.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, trothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005, 293(6): 715-722.
- Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society. 1872: 281-295.
- Kakkar AK, DeRuvo H, Chinswanqtanakul V et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*, 1995, 346(8981): 1004-5.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 529-535.
- Тарабрин О.А., Туренко А.В., Щербаков С.С., Гавриченко Д.Г., Усачева А.А. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения. *Здоровье женщины*, 2010, 3(49): 52-55.
- Kakkar AK, Haas S, Walsh D et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). *Thromb. Haemost.*, 2001, 86(suppl): 1732.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4): 458-464.
- Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*, 2005, 94(4): 867-871.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008, 111(10): 4902-4907.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2450-2457.
- Кириченко А.И., Стойко Ю.М., Богачев В.Ю., Алуханян О.А., Андрияшкин В.В., Аракелян В.С. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 2(Вып.).
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboem-
- bolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 89-9545.
- Falkon L, Gari M, Barbanoj M, Amiral J, Fontouberta J. Tissue factor pathway inhibitor and anti-FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, bempiparin, at therapeutic subcutaneous doses // *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1998, 9: 137-141.
- Moreno Gonzalez E, Fontouberta J, De La Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepatogastroenterology*, 1996, 43: 744-747.
- Canovas M, Luna M, Basi N, Lopez-Belmonte L. RO-11, a new low molecular weight heparin. *Proceedings of Advances in Anticoagulant, Antithrombotic and Thrombolytic Drugs*. Boston, USA, 1992.
- Planes A, Vochelle N, Gonzalez De Suso MJ, Claracq JP. Profilaxis antitromboticoposcurugia ortopedica con bempiparina, heparina de bajopeso molecular de segunda generacion. *Rev. Anesthesiol. Reanim.*, 2001, 48: 258-263.
- Хвастунов Р.А., Шерешков А.Ю., Иванов А.И., Мудрый А.Ю. Пути улучшения непосредственных результатов хирургического лечения юкстакардиального рака. *Современная онкология*, 2006, 8(4): 52-55.
- Хвастунов Р.А., Мишарев С.П. Результаты хирургического лечения больных кардиоэзофагеальным раком и возможные пути их улучшения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 1999, 4: 57.
- Хвастунов Р.А., Шерешков А.Ю., Широков О.В., Иванов А.И., Мудрый А.Ю., Данилов С.П. Расширенная D3 лимфаденэктомия в хирургическом лечении рака желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2-7. 12. 34-38.