

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5 -084:615.273



Е. Н. Клигуненко, О. С. Козина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия  
МЗ Украины»

## ВЛИЯНИЕ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ БЕМИПАРИНОМ НА ГЕМОСТАЗ

**Цель работы** — изучить влияние бемипарина на гемостаз при различных стартах тромбопрофилактики в плановой абдоминальной хирургии.

**Материалы и методы.** 90 пациентов, перенесших абдоминальные оперативные вмешательства в объеме лапароскопической холецистэктомии или аллопластики больших вентральных грыж под тотальной внутривенной анестезией с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких, были проспективно распределены в три группы в зависимости от вида тромбопрофилактики. В 1-й (контрольной) группе (n = 30) тромбопрофилактику проводили нефракционированными гепаринами (НФГ) в дозе 5000 ЕД за 2 ч до операции и по 5000 ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней после операции, во 2-й группе (n = 30) — бемипарином в дозе 2500 ЕД за 2 ч до операции и по 2500 ЕД 1 раз в сутки в течение 7 дней, в 3-й группе (n = 30) первую дозу бемипарина (2500 ЕД) вводили через 6 ч после операции, затем по 2500 ЕД 1 раз в сутки в течение 7 дней. Изучали показатели гемостаза: протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, Ха-факторную активность, содержание антитромбина III (АТ-III), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димера в крови до операции, на 1-е и 5-е сутки после операции.

**Результаты и обсуждение.** До операции показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов), коагуляционной (ПВ, МНО, АЧТВ, уровень фибриногена, Ха-факторная активность), противосвертывающей (содержание АТ-III, протеина С) и косвенно — фибринолитической (уровень D-димера) систем находились в пределах нормы, различий между группами не было. Уровень РФМК исходно превышал норму на 11,8%, что свидетельствовало об угнетении фибринолитической системы крови и риске тромбообразования. Установлено, что тромбопрофилактика НФГ не препятствует активации внешнего пути коагуляционного гемостаза и не предотвращает угрозу тромбоэмболических осложнений, особенно на 5-е сутки послеоперационного периода. При тромбопрофилактике бемипарином с дооперационным стартом к концу 1-х суток после операции наблюдали нормализацию гемокоагуляционного баланса за счет активации внешнего и внутреннего путей свертывания при незначительной активации фибринолитических систем. Профилактика бемипарином с послеоперационным стартом способствовала компенсации гиперкоагуляции путем стабилизации антикоагулянтных систем и АЧТВ.

**Выводы.** Тромбопрофилактика НФГ не устраняет риск тромбоэмболических осложнений с максимальной угрозой к 5-м суткам послеоперационного периода. До- и послеоперационный старт тромбопрофилактики бемипарином предотвращает гиперкоагуляцию в послеоперационный период. Бемипарин, используемый в режиме послеоперационного старта, обеспечивает стабильность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при отсутствии активации внешнего и общего путей свертывания и относительной недостаточности активации системы фибринолиза.

■

**Ключевые слова:** тромбопрофилактика, бемипарин, гемостаз, плановые абдоминальные операции.

Антикоагулянты входят в число наиболее востребованных лекарственных препаратов в разных областях клинической медицины. Их используют для профилактики и терапии артериальных или венозных тромбозов [9, 14, 17]. Доказано, что типичной реакцией системы гемостаза на хирургическую агрессию является сочетание гиперкоагуляции с повышенной фибринолитической

активностью. Поддержание баланса в системе гемостаза достигается благодаря равновесию между эндогенными прокоагулянтами и антикоагулянтами [4]. Дооперационное назначение синтетических антикоагулянтов связано с тем, что хирургическое вмешательство само по себе и обусловленное им ограничение подвижности больного являются главной причиной тромбоза [5, 8, 13,

Клигуненко Елена Николаївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
E-mail: kligunenko@yandex.ua

© О. М. Клигуненко, О. С. Козина, 2013

25]. Рекомендуют оценивать соотношение риск/польза в каждом случае с учетом вида анестезии, травматичности операции, факторов риска. Согласно междисциплинарным клиническим рекомендациям (2011) профилактику с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в зависимости от режима, признанного наиболее целесообразным, можно начинать как до, так и после операции [1, 3, 7, 9, 14, 16, 18].

В режиме послеоперационного старта рекомендуют использовать только бемипарин, принадлежащий к НМГ II поколения. Общее количество участников исследований эффективности тромбопрофилактики бемипарином — 12 500, а клинический опыт применения этого препарата превысил 8 млн случаев [22]. Эффективность и безопасность бемипарина по сравнению с нефракционированными гепаринами (НФГ) была доказана у пациентов с умеренным и высоким риском венозной тромбоземболии. Сравнению бемипарина с НФГ при остром тромбозе глубоких вен, а также оценке эффективности и безопасности длительной терапии препаратом посвящено международное открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах [10, 12, 15, 18, 20, 21, 24].

Доказано, что антитромботический эффект бемипарина обусловлен в основном его высокой анти-Ха-активностью, однако он может модулироваться и другими факторами, например, влиянием на секрецию эндотелием ингибитора пути тканевого фактора коагуляции (TFPI), обладающего выраженными антикоагулянтными свойствами. Так, наблюдательное проспективное исследование FLEBUS выявило, что бемипарин в большей степени, чем НФГ и дальтепарин, увеличивает высвобождение и активность TFPI [23]. Для бемипарина, применяемого в лечебных дозах, характерны также профибринолитические свойства, обусловленные увеличением высвобождения активатора плазминогена I типа [11, 12]. НМГ, в том числе и бемипарин, зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства для профилактики венозной тромбоземболии у пациентов стационаров не только хирургического, но и терапевтического профиля (исследования MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS и др.). Во многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании была доказана высокая эффективность бемипарина, используемого для тромбопрофилактики в режиме послеоперационного старта при абдоминальных операциях [23]. Другое исследование показало, что при послеоперационном старте тромбопрофилактики тромбоз глубоких вен (ТГВ) развился только в 3 (0,3%) случаях при отсутствии тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) [26]. В ряде работ показано, что частота нежелательных реакций на фоне применения бемипарина, несмотря на пожилой возраст пациентов, была очень низкой [12, 15, 20, 23, 26—28]. Так, большие крово-

течения зарегистрированы в 0,4%, малые — в 2,6% случаев (половина из них — небольшие гематомы). Послеоперационный старт тромбопрофилактики позволял госпитализировать пациентов в день операции в 29,3% случаев, что сокращало расходы на лечение и пребывание в стационаре [12]. Это доказывает целесообразность отсроченного (послеоперационного) старта тромбопрофилактики бемипарином во всех случаях, за исключением отсроченных реконструктивных вмешательств при переломах шейки бедренной кости.

*Цель работы* — изучить влияние бемипарина на гемостаз при разных стартах тромбопрофилактики в плановой абдоминальной хирургии.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 90 пациентов, перенесших абдоминальные оперативные вмешательства в объеме лапароскопической холецистэктомии или аллопластики больших вентральных грыж под тотальной внутривенной анестезией с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких. Индукцию в наркоз проводили тиопенталом натрия (4—5 мг/кг), поддерживающую анестезию — путем постоянной инфузии пропофола (4—5 мг/кг в час). Анальгезию обеспечивали введением фентанила (5 мкг/кг в первый час и 3 мкг/кг в час в дальнейшем). Для миорелаксации использовали атракурия бесилат (200 мкг/кг в час) в течение (45 ± 15) мин.

#### Критерии включения в исследование

1. Возраст от 40 до 65 лет.
2. Индекс массы тела от 20 до 35 кг/м<sup>2</sup>.
3. Отсутствие сопутствующих заболеваний или наличие сопутствующих заболеваний в стадии стойкой компенсации.
4. Наличие умеренного тромбоземболического риска развития ТГВ и низкий или умеренный риск возникновения ТЭЛА по шкале Wells.
5. Согласие пациента на участие в исследовании.

#### Критерии исключения

1. Возраст до 39 или старше 65 лет.
2. Индекс массы тела до 20 или более 35 кг/м<sup>2</sup>.
3. Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.
4. Высокий риск развития ТГВ и риск возникновения ТЭЛА по шкале Wells.
5. Аллергические реакции на применяемые препараты.
6. Отказ пациента от участия в исследовании.

В зависимости от начала тромбопрофилактики больных «слепым» методом распределили в три группы. В 1-й (контрольной) группе (n = 30) тромбопрофилактику проводили НФГ в дозе 5000 ЕД за 2 ч до операции и по 5000 ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней после операции, во 2-й группе (n = 30) — бемипарином в дозе 2500 ЕД за 2 ч до операции и по 2500 ЕД 1 раз в сутки в течение 7

дней, в 3-й группе (n = 30) первую дозу бемипарина (2500 ЕД) вводили через 6 ч после операции, потом по 2500 ЕД 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Изучали количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена в крови, анти-Ха-факторную активность, содержание антитромбина III (АТ-III), протеина С, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димера в крови. ПВ, АЧТВ, МНО, уровень фибриногена в крови, количество тромбоцитов определяли на полуавтоматическом коагулометре ВFT-2 Analyzer (DadeBehring, Германия) с оптико-механическим принципом измерения времени свертывания цитратной плазмы (версия программного обеспечения 2.1; процессор МС 68331; температура — 37,4 °С; мощность — 80 Вт; напряжение — 220 В).

Определение анти-Ха-факторной активности, АТ-III, протеина С, РФМК выполняли с помощью наборов «Протеин С-тест», РеаPrС/FV, «РФМК в плазме о-фенантролиновым методом», «Реаклот-Гепарин-тест» производства НПО «Ренам» (Россия). Уровень D-димера определяли на анализаторе Roshe (KobasIntegra 400+) методом иммунотурбодиметрической латексной агглютинации.

Контрольные точки: до операции, на 1-е и 5-е сутки после нее.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета MS Excel. Для всех параметров вычисляли средние значения и доверительные интервалы ( $p < 0,05$ ). При  $p < 0,05$  показатели считали достоверными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До операции показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов), коагуляционной (ПВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, анти-Ха-факторная активность), противосвертывающей (АТ-III, протеин С) и косвенно — фибринолитической (D-димер) систем находились в пределах нормы, различия между группами отсутствовали. При этом уровень РФМК превышал норму на 11,8 %, что свидетельствовало об угнетении фибринолитической системы крови и риске тромбообразования.

На фоне тромбопрофилактики НФГ (табл. 1) наблюдали тенденцию к увеличению количества тромбоцитов, которые первыми включаются в сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, к 5-м суткам после операции их количество увеличилось на 25 % от исходного уровня. У больных этой группы в 1-е сутки после операции уровень ПВ на 8 % превышал исходный при недостоверном росте величины МНО и стабильности АЧТВ. Активация общего пути свертывания проявлялась достоверным увеличением содержания фибриногена и анти-Ха-факторной активности — соответственно на 15 и 17 % относительно нормы. Одновременно активировалась система эндогенных антикоагулянтов, что проявлялось достоверным повышением уровня (на 13 % выше нормы) АТ-III. Об активации коагуляции и недостаточной активации фибринолиза свидетельствовало увеличение содержания D-димера (на 78 % выше нормы) и РФМК (на 10 %).

К 5-м суткам наблюдения при тромбопрофилактике НФГ (см. табл. 1) уровень ПВ стремился к норме на фоне недостоверной активации внутрен-

Т а б л и ц а 1  
Динамика показателей гемостаза при тромбопрофилактике нефракционированным гепарином в стандартном режиме

Показатель	Норма	До операции	В 1-е сутки после операции	На 5-е сутки после операции
Тромбоциты, г/л	243,00 ± 31,57	236,00 ± 11,80	249,50 ± 22,60	294,10 ± 17,54
ПВ, с	11,56 ± 0,38	12,00 ± 0,21	12,96 ± 0,31	11,90 ± 0,22
МНО, усл. ед.	1,01 ± 0,03	1,02 ± 0,09	1,04 ± 0,04	1,03 ± 0,02
АЧТВ, с	28,12 ± 0,74	28,50 ± 1,25	29,03 ± 0,94	29,59 ± 0,99
Фибриноген, г/л	2,75 ± 0,19	2,78 ± 0,14	3,21 ± 0,19	3,57 ± 0,21
Анти-Ха-факторная активность, МЕ/мл	0,30 ± 0,03	0,30 ± 0,04	0,35 ± 0,02	0,25 ± 0,03
АТ III, %	92,20 ± 7,33	92,50 ± 3,84	105,00 ± 3,78	107,88 ± 2,55
Протеин С, усл. ед.	0,87 ± 0,03	0,87 ± 0,07	0,82 ± 0,03	0,83 ± 0,03
D-димер, мкг/мл	< 0,5	0,46 ± 0,04	0,82 ± 0,03	2,34 ± 0,52
РФМК, усл. ед.	3,48 ± 0,12	3,89 ± 0,19	4,29 ± 0,15	4,36 ± 0,23

него пути свертывания крови (повышение АЧТВ на 4 % выше нормы). Нарастающая активация общего пути свертывания проявлялась повышением уровня фибриногена на 28 % по сравнению с исходным показателем и снижением анти-Ха-факторной активности на 17 % относительно нормы. О сдвиге гемокоагуляционного баланса в сторону гиперкоагуляции свидетельствовали также стабильный уровень АТ-III и резкое увеличение содержания D-димера (на 408,6 % выше нормы и на 185 % выше показателя в 1-е сутки послеоперационного периода). Таким образом, тромбопрофилактика НФГ не устраняет активацию внешнего пути коагуляционного гемостаза и не предотвращает угрозу тромбоэмболических осложнений, особенно на 5-е сутки после операции.

В группе больных, получавших бемипарин с дооперационным стартом (табл. 2), количество тромбоцитов в 1-е сутки после операции уменьшалось на 24 % от исходного, что свидетельствовало об угнетении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Активация внешнего пути свертывания была незначительной. Так, величина ПВ и МНО повышалась на 10 % выше нормы, АЧТВ — на 15 %, что свидетельствовало об удлинении времени формирования сгустка. Общий путь коагуляции не активировался: значение анти-Ха-факторной активности не отличалось от показателя 1-й группы, а уровень фибриногена снижался на 25 % от исходного. Отмечена стабильность показателей естественных антикоагулянтных систем. О незначительном сдвиге гемокоагуляционного баланса в сторону гиперкоагуляции свидетельствовало увеличение содержания РФМК на 15 %, D-димера —

на 20 % от исходного, что незначительно активизировало фибринолитические свойства этих показателей. Таким образом, наблюдали нормализацию гемокоагуляционного баланса к концу 1-х суток за счет активации внешнего и внутреннего путей свертывания при незначительной активации фибринолитических систем.

К 5-м суткам после операции сосудисто-тромбоцитарный гемостаз возвращался к норме. Отмечена некоторая активация внешнего пути свертывания: значение ПВ превышало на 30 % исходный показатель и на 15 % — показатель в 1-е сутки на фоне продолжающегося удлинения АЧТВ (на 17,8 % относительно нормы и на 7 % относительно исходного показателя). По-прежнему отсутствовала активация общего пути коагуляции, что подтверждалось стабильно низким уровнем фибриногена и уменьшением анти-Ха-факторной активности. Система естественных антикоагулянтов уравнивалась за счет стабильности содержания АТ-III и снижения на 18 % количества протеина С ( $p < 0,05$ ). Уровень D-димера на 80 % превышал норму и на 50 % — показатель в 1-е сутки после операции, а РФМК — повышался на 20 %, что свидетельствовало о преобладании процессов свертывания плазмы крови над процессами фибринолиза (см. табл. 2). Таким образом, тромбопрофилактика бемипарином с дооперационным стартом обеспечивает нормализацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, активацию внешнего и общего путей коагуляции при продолжающемся удлинении времени формирования сгустка, недостаточной активации системы фибринолиза и баланса между системой есте-

Т а б л и ц а 2  
Динамика показателей гемостаза при тромбопрофилактике бемипарином с дооперационным стартом

Показатель	Норма	До операции	В 1-е сутки после операции	На 5-е сутки после операции
Тромбоциты, г/л	243,00 ± 31,57	253,63 ± 23,71	192,25 ± 16,39	264,17 ± 30,32
ПВ, с	11,56 ± 0,38	12,38 ± 0,22	13,65 ± 0,42	16,11 ± 0,41
МНО, усл. ед.	1,01 ± 0,03	1,01 ± 0,03	1,12 ± 0,04	1,07 ± 0,04
АЧТВ, с	28,12 ± 0,74	30,73 ± 1,10	32,38 ± 1,07	33,11 ± 1,74
Фибриноген, г/л	2,75 ± 0,19	2,74 ± 0,21	2,05 ± 0,10	2,16 ± 0,10
Анти-Ха-факторная активность, МЕ/мл	0,30 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,35 ± 0,03	0,24 ± 0,04
АТ III, %	92,20 ± 7,33	92,83 ± 1,75	095,20 ± 4,5	100,27 ± 3,65
Протеин С, усл. ед.	0,87 ± 0,03	0,87 ± 0,07	0,79 ± 0,02	0,71 ± 0,03
D-димер, мкг/мл	< 0,5	0,55 ± 0,06	0,66 ± 0,08	0,99 ± 0,11
РФМК, усл. ед.	3,48 ± 0,12	3,78 ± 0,20	4,34 ± 0,36	4,55 ± 0,38

Т а б л и ц а 3

**Динамика показателей гемостаза при тромбопрофилактике бемипарином с послеоперационным стартом**

Показатель	Норма	До операции	В 1-е сутки после операции	На 5-е сутки после операции
Тромбоциты, г/л	243,00 ± 31,57	248,45 ± 16,04	253,90 ± 18,10	334,80 ± 36,29
ПВ, с	11,56 ± 0,38	12,38 ± 0,22	16,29 ± 0,34	15,62 ± 0,40
МНО, усл. ед.	1,01 ± 0,03	1,05 ± 0,02	1,02 ± 0,03	0,99 ± 0,03
АЧТВ, с	28,12 ± 0,74	31,83 ± 1,29	32,09 ± 1,13	31,98 ± 0,86
Фибриноген, г/л	2,75 ± 0,19	2,68 ± 0,14	2,09 ± 0,12	2,24 ± 0,15
Анти-Ха-факторная активность, МЕ/мл	0,30 ± 0,03	0,30 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,30 ± 0,02
АТ III, %	92,20 ± 7,33	92,10 ± 3,47	101,60 ± 4,49	101,40 ± 5,62
Протеин С, усл. ед.	0,87 ± 0,03	0,86 ± 0,07	0,78 ± 0,02	0,79 ± 0,04
D-димер, мкг/мл	< 0,5	0,55 ± 0,06	0,52 ± 0,06	1,22 ± 0,11
РФМК, усл. ед.	3,48 ± 0,12	3,78 ± 0,18	4,39 ± 0,37	4,7 ± 0,45

ственных антикоагулянтов к 5-м суткам после операции.

Анализ динамики исследуемых систем гемостаза при тромбопрофилактике бемипарином с послеоперационным стартом (табл. 3) выявил, что количество тромбоцитов в 1-е сутки после операции оставалось стабильным.

Уровень ПВ повышался на 31 % по сравнению с исходным при стабильном значении МНО и удлинении АЧТВ на 14 %. Содержание фибриногена соответствовало такому при тромбопрофилактике бемипарином с дооперационным стартом, что свидетельствовало об отсутствии активации общего пути свертывания. Уровень D-димера оставался стабильным, а РФМК — увеличивался на 16 % ( $p < 0,05$ ), что означало возможную компенсацию гиперкоагуляции путем активации системы фибринолиза.

К 5-м суткам послеоперационного периода продолжалась нормализация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов увеличивалось на 35 % от исходного уровня и на 27 % — по сравнению с показателем 2-й группы). Отсутствовала активация внешнего и общего путей свертывания. Показатели антикоагулянтных систем, так же, как и показатели 2-й группы, соответствовали таковым в 1-е сутки послеоперационного периода. Отмечено увеличение уровня D-димера на 110 % от исходного. Содержание РФМК превышало норму на 24 %. Это свидетель-

ствовало о недостаточной активации фибринолиза, смещении гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. Таким образом, профилактика бемипарином с послеоперационным стартом способствовала незначительной активации показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при стабильности внешнего и общего путей свертывания и компенсации возможной гиперкоагуляции путем стабилизации антикоагулянтных систем и величины АЧТВ.

#### ВЫВОДЫ

Тромбопрофилактика нефракционированными гепаринами не устраняет активацию внешнего пути коагуляции и риск тромбоэмболических осложнений с максимальной угрозой к 5-м суткам послеоперационного периода.

Использование бемипарина с дооперационным стартом тромбопрофилактики обеспечивает нормализацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, торможение активации внешнего и общего путей коагуляции при вероятно недостаточной активации системы фибринолиза к 5-м суткам после операции.

Бемипарин, используемый в режиме послеоперационного старта, обеспечивает стабильность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при отсутствии активации внешнего и общего путей свертывания и относительной недостаточности активации системы фибринолиза.

## Литература

- Березницький Я. С., Бойко В. В., Клигуненко О. М. та ін. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією органів живота та грудної клітки. Відомча інструкція. — К., 2008. — С. 28–30.
- Богачев В. Ю. Бемипарин (Цибор) — низкомолекулярний гепарин нового покоління // Приложение к Consilium medicum. Хирургия. — 2011. — № 1. — С. 3–6.
- Бойко В. Н., Березницький Я. С., Венгер И. К. и др. Венозный тромбоз эмболизм: диагностика, лечение, профилактика: Междисциплинарные клинические рекомендации. — К., 2011.
- Гайтон А. К., Холл Дж. Медицинская физиология / Пер. с англ. под ред. В. И. Кобрина. — М.: Логосфера, 2008. — С. 509–521.
- Клигуненко Е. Н., Доценко В. В., Демин С. Г., Поступинский С. С. Эффективность и безопасность различных режимов введения низкомолекулярного гепарина II поколения Цибор при тромбопрофилактике в общей хирургии // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 3 (28).
- Клигуненко Е. Н., Доценко В. В. Система гемостаза и венозный тромбоз. Последствия, профилактика, лечение: Метод. рекомендации. — Днепропетровск, 2008. — С. 46.
- Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007 р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології. — К., 2007.
- Руководство по клинической анестезиологии / Под ред. Б. Дж. Полларда: Пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 775.
- Терещенко А. Тромбопрофилактика в общей хирургии и ортопедии: новые стандарты // Здоровье Украины. — 2012. — № 20 (297). — С. 18–20.
- Черний В. И. Бемипарин — оптимальное решение для профилактики и лечения тромбоземболических осложнений. Междисциплинарные клинические рекомендации // Здоровье Украины. — 2010. — № 5 (234). — С. 16–17.
- Шулутко Е. М. Бемипарин — низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбоземболий // Трудный пациент. — 2007. — № 15 (5). — С. 2–10.
- Abad J. I., Gomez-Outes A., Martinez-Gonzalez J. et al. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bempiparin, first dose administered 6-h after knee or hip replacement surgery // Arch. Orthop. Trauma Surg. Repub. — 2006. — Nov 7.
- Allman K. G., Wilson I. H. Oxford handbook of anesthesiology. — 2nd ed. — Oxford University Press, 2007. — 36 p.
- Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) // Chest. — 2008. — Vol. 33. — P. 844–886.
- Chapman T. M., Goa K. L. Bempiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis // Drugs. — 2003. — Vol. 63 (21). — P. 2357–2377.
- Douketis J. D., Berger P. B., Dunn A. S. et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 299–339.
- Geerts W. H., Pineo G. F., Heit J. A. et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 338S–400S.
- Geerts W. H., Bergqvist D., Pineo G. F. et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
- Hirsh J., Guyatt G., Albers G. W. et al. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). Executive Summary // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 71–109.
- Kakkar V. V., Howes J., Sharma V., Kadziola Z. The Bempiparin Assessment group. A comparative, double-blind, randomized trial of a new second generation LMWH (Bempiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism // Thromb. Haemost. — 2000. — Vol. 83. — P. 523–529.
- Kearon C., Kahn S. R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 454–545.
- Kolde H. J. Haemostasis. Physiology, pathology, diagnostics. — 2nd ed. — Basel: Pentapharm Ltd., 2004. — P. 164.
- Martinez-Gonzales J., Vila L., Rodrigues C. Bempiparin: second generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // Exp. Rev. Cardiovas. Ther. — 2008. — Vol. 6, N 6. — P. 793–802.
- Mismeti P., Laporte S., Darmon J. Y. et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in prevention of thromboembolism in general surgery // Br. J. Surg. — 2001. — Vol. 88. — P. 913–930.
- Nicolaiades A. N. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines complied in accordance with the scientific evidence // Int. Angiol. — 2001. — Vol. 20. — P. 1–37.
- Otero-Fernandez R., Gomez-Outes A., Martinez-Gonzalez J. et al. Evaluation of the effectiveness and safety of bempiparin in a large population of orthopedic patients in a normal clinical practice // Clin. App. Thromb. Hemost. — 2008. — Vol. 14 (1). — P. 75–83.
- Planes A. Review of bempiparin sodium — a new second generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism // Exp. Opin. Pharmacother. — 2003. — N 4 (9). — P. 1551–1561.
- Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later // J. Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 6, N 7. — P. 1058–1071.
- Rodriguez-Manas L., Gomez-Huelgas R., Veiga-Fernandez F. et al. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bempiparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study // Clin. Drug Investig. — 2010. — Vol. 30 (5). — P. 337–345.
- Turpie A. G., Bauer K. A., Caprini J. A. et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5, N 9. — P. 1855–1861.

**О. М. Клигуненко, О. С. Козіна**

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## ВПЛИВ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ БЕМІПАРИНОМ НА ГЕМОСТАЗ

**Мета роботи** — вивчити вплив беміпарину на гемостаз при різних стартах тромбопрофілактики в плановій абдомінальній хірургії.

**Матеріали і методи.** 90 хворих, які перенесли черевні оперативні втручання в обсязі лапароскопічної холецистектомії або алопластики великих вентральних кил під тотальною внутрішньовенною анестезією з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень, були проспективно розподілені у три групи залежно від виду тромбопрофілактики. В 1-й (контрольній) групі (n = 30) тромбопрофілактику проводили нефракціонованими гепаринами (НФГ) у дозі 5000 ОД за 2 год до операції та по 5000 ОД двічі на добу впродовж 7 діб після операції, в 2-й групі (n = 30) — беміпарином у дозі 2500 ОД за 2 год до операції та по 2500 ОД 1 раз на добу впродовж 7 діб, у 3-й групі (n = 30) першу дозу беміпарину (2500 ОД) вводили через 6 год після

операції, потім по 2500 ОД 1 раз на добу впродовж 7 днів. Вивчали показники гемостазу: протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), рівень фібриногену, Ха-факторну активність, вміст антитромбіну ІІІ (АТ-ІІІ), протеїну С, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димеру в крові до операції, у 1-шу та на 5-ту добу після операції.

**Результати та обговорення.** До операції показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (кількість тромбоцитів), коагуляційного (ПЧ, МНВ, АЧТЧ, рівень фібриногену, Ха-факторна активність), антизсідальної (вміст АТ-ІІІ, протеїну С) та опосередковано — фібринолітичної (рівень D-димеру) систем були у межах норми, різниці між групами не було. Рівень РФМК перевищував норму на 11,8 %, що свідчило про пригнічення фібринолітичної системи крові та ризик тромбоемболічних ускладнень, особливо на 5-ту добу післяопераційного періоду. У разі тромбопрофілактики беміпарином з доопераційним стартом до кінця 1-ї доби нормалізується гемокоагуляційний баланс за рахунок активації зовнішнього та внутрішнього шляхів зсідання при незначній активації фібринолітичних систем. Профілактика беміпарином з післяопераційним стартом сприяла компенсації гіперкоагуляції внаслідок стабілізації антикоагулянтних систем та АЧТЧ.

**Висновки.** Тромбопрофілактика НФГ не усуває ризик тромбоемболічних ускладнень з максимальною загрозою до 5-ї доби післяопераційного періоду. До- і післяопераційний старт тромбопрофілактики беміпарином запобігає гіперкоагуляції після операції. Беміпарин, який застосовано у режимі післяопераційного старту, забезпечує стабільність судинно-тромбоцитарного гемостазу за відсутності активації зовнішнього та загального шляхів зсідання і відносної недостатності активації системи фібринолізу.

**Ключові слова:** тромбопрофілактика, беміпарин, гемостаз, планові абдомінальні операції.

**О. М. Kligunenko, O. S. Kozina**

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»

## BEMIPARIN THROMBOPROPHYLAXIS EFFECT ON HEMOSTASIS

**The aim** — to examine the bemiparin effects on hemostasis with different starting thromboprophylaxis in planned abdominal surgery.

**Materials and methods.** 90 patients who underwent abdominal surgery : laparoscopic cholecystectomy or large ventral hernia alloplasty during a total intravenous anesthesia with muscle relaxation and mechanical ventilation were prospectively divided into three groups depending on the thromboprophylaxis type. In the 1st (control) group (n = 30) unfractionated heparin thromboprophylaxis (UFH) was performed at a 5000 IU dose in 2 hours before surgery and 5000 IU twice daily for 7 days after surgery; in the 2nd group (n = 30) bemiparin at a 2500 IU dose in 2 hours before surgery and 2500 units once daily for 7 days; in the 3rd group (n = 30) bemiparin in first dose (2500 IU) was administered 6 h after surgery, followed by 2500 IU once daily for 7 days. Hemostatic parameters studied: prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen level, factor Xa activity, antithrombin III AT III), protein C, soluble fibrin-monomer complexes (SFMC), blood D-dimer content before surgery, on 1st and 5th day after surgery.

**Results and discussion.** Before surgery, vascular platelet hemostasis parameters (platelet count), coagulation (PT, INR, APTT, fibrinogen, factor Xa activity), anticoagulant (AT III, protein C) and indirectly — fibrinolytic (D-dimer) systems were within normal limits, the differences between groups was not. SFMC level was above normal at 11.8 %, indicating inhibition of the fibrinolytic system and the risk of blood clots. UFH thromboprophylaxis does not prevent activation of extrinsic coagulation route and the threat of thromboembolic complications, especially on 5th post-operative day. In the case of pre-operative bemiparin thromboprophylaxis, the hemocoagulation balance normalized due to external and internal routes activation with little coagulation fibrinolytic systems activation to the 1st day end. Prevention with post-operative bemiparin start helped compensate for hypercoagulability due to stabilization of anticoagulant and APTT.

**Conclusions.** UFH thromboprophylaxis does not eliminate the thromboembolic complications risk with maximum threat to 5th postoperative day. Pre and post-operative start of bemiparin thromboprophylaxis prevent hypercoagulability after surgery. Bemiparin that is used in the mode of postoperative start, promotes vascular platelet hemostasis activation in the absence of extrinsic and total coagulation routes and relative fibrinolysis activation lack.

**Key words:** thromboprophylaxis, bemiparin, hemostasis, planned abdominal surgery. □