

УДК 616.441-006.6-089.166-06:616.142-005.6/.7-084+615.273

ЧЕРНИЙ В.И., ЕГОРОВ А.А., КОТЛОВА Е.А., БОСЬКО И.Л., ЕГОРОВА В.В.  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра анестезиологии,  
интенсивной терапии, медицины неотложных состояний и лабораторной диагностики ФИПО

## СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПРИМЕНЕНИЯ ФЛЕНОКСА И КЛЕКСАНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Резюме.** В статье сравнивается клинический эффект фленокса и клексана в профилактике венозного тромбоза при операциях по поводу рака щитовидной железы. Показано отсутствие статистически значимых отличий в показателях коагулограммы, анти-Ха-активности гепарина плазмы крови.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, профилактика тромбоза, коагулограмма, анти-Ха-активность гепарина, клексан, фленокс.

### Введение

Наиболее частый паранеопластический синдром — венозный тромбоз. Адекватная тромбопрофилактика позволяет снизить летальность в оперативной онкологии в 2–2,5 раза [4]. Эмболия вследствие тромбоза глубоких вен занимает третье место (после прогрессии опухоли и сепсиса) среди непосредственных причин гибели онкологических больных [2]. Риск летальной тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) при хирургическом вмешательстве у пациентов с онкологическими заболеваниями в 2–3 раза выше, чем при отсутствии онкологических заболеваний [3]. По данным аутопсии, рак щитовидной железы определяется у 1–2 человек из 10. Злокачественные опухоли щитовидной железы составляют 0,5–2,2 % среди всех злокачественных новообразований [6]. Среди медикаментозных методов профилактики венозного тромбоза самый распространенный — применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). НМГ представляют собой гетерогенную по составу группу препаратов и не могут быть взаимозаменяемыми [5]. Один из наиболее часто применяемых НМГ — эноксапарин (клексан фирмы Laboratories Aventis, Франция). В связи с этим представляет интерес появившийся на фармацевтическом рынке Украины эноксапарин отечественного производства — препарат фленокс фирмы «Фармак».

Целью данного исследования было сравнение клинического эффекта применения с целью тромбопрофилактики в периоперационном периоде у больных с раком щитовидной железы фленокса и клексана в эквивалентных дозах.

### Объект и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии (без коек) I торакального отделения Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения в 2008–2012 гг. В исследование были включены 40 пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ), без тяжелой сопутствующей патологии (физический статус по ASA I–III). Пациенты были разделены с помощью таблицы случайных чисел на 2 группы в зависимости от применявшегося для профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА низкомолекулярного гепарина. В первой группе применялся клексан (эноксапарин) — 0,2 мл (2000 МЕ анти-Ха-активности) п/к за 12 часов до операции (20 человек). Во второй группе применялся фленокс (эноксапарин отечественного производства) — 0,2 мл (2000 МЕ анти-Ха-активности) п/к за 12 часов до операции (20 человек). После операции препараты вводились один раз в сутки в той же дозе до полной активизации больного. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 32 до 75 лет, из них мужчин было 8, женщин — 32. Объем оперативного вмешательства — от субтотальной резекции ЩЖ до тиреоидэктомии. Все больные имели умеренную степень риска венозного тромбоза по J.A. Caprini [1].

© Черний В.И., Егоров А.А., Котлова Е.А., Босько И.Л., Егорова В.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Анестезиологическое пособие у всех пациентов — комбинированная ингаляционная анестезия севофлюраном с интубацией трахеи и ИВЛ.

Интраоперационный мониторинг включал в себя наблюдение за состоянием кожных покровов, величиной и фотореакцией зрачка, аускультацию дыхательных шумов в легких, измерение ЧСС, АД, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, регистрацию фотоплетизмограммы.

Кровь для анализа забирали из локтевой вены в пластиковую пробирку с цитратом натрия (1 часть цитрата натрия на 9 частей крови).

Активированное частичное тромбопластиновое время свертывания плазмы крови (АЧТВ), протромбиновое время свертывания плазмы крови (ПВ), тромбиновое время свертывания плазмы крови (ТВ) определяли с помощью наборов реагентов предприятия «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, Российская Федерация) и коагулометра К-3002 Optic (Республика Польша).

Анти-Ха-активность гепарина в плазме крови определяли коагулологическим методом при помощи набора реагентов НПО «Ренам» «РеаКлот-Гепарин-тест» (Российская Федерация).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи лицензионного пакета статпрограмм MedStat [7].

## Результаты и их обсуждение

В наших предыдущих работах были доказаны безопасность и эффективность применения НМГ за 12 часов до планового оперативного вмешательства. Поэтому именно такой режим введения применялся при использовании как клексана, так и фленокса [8].

При изучении действия указанных НМГ на анти-Ха-активность гепарина плазмы крови пациентов были получены следующие данные (табл. 1).

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что введение эквивалентных доз как клексана, так и фленокса за 12 часов до планового оперативного вмешательства позволяет переместить во время операции анти-Ха-активность гепарина плазмы крови пациентов в «профилактическую область» (0,1–0,3 Ед/мл).

На фоне действия как клексана, так и фленокса, введенных за 12 часов до операции, ПВ, ТВ, АЧТВ во время операции не выходили за пределы нормальных значений более чем на 10 %. Это свидетельствует о безопасности подобного режима применения обоих НМГ для профилактики венозного тромбоэмболизма у больных, подвергающихся операции по поводу рака ЩЖ.

Динамика дисперсий ПВ, ТВ, АЧТВ, как показатель специфичности анти-Ха-действия, сходная у обоих препаратов. Статистически значимых отличий с исходным уровнем и между двумя группами не обнаружено (табл. 2).

## Выводы

1. Применение и клексана, и фленокса у пациентов за 12 часов до операции по поводу рака щитовидной железы является эффективным и безопасным медикаментозным методом тромбопрофилактики.

2. Влияние на дисперсию показателей АЧТВ, ТВ и ПВ у клексана и фленокса примерно одинаково, что позволяет считать их фармакодинамические профили сходными.

3. Во время применения фленокса для профилактики венозного тромбоэмболизма у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, не выявлено существенных различий в показателях коагулограммы, анти-Ха-активности гепарина плазмы крови по сравнению с клексаном.

**Таблица 1. Динамика анти-Ха-активности плазмы (Ед/мл) у пациентов, оперированных по поводу РЩЖ (медиана, I–III квантили)**

Исходный уровень		Во время операции		Сутки после операции	
Клексан	Фленокс	Клексан	Фленокс	Клексан	Фленокс
0,055 (0–0,155)	0,052 (0–0,108)	0,139 (0,076–0,19)	0,2* (0,125–0,33)	0,149* (0,14–0,184)	0,28* (0,185–0,35)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходным уровнем.

**Таблица 2. Динамика ПВ, АЧТВ, ТВ у пациентов, оперированных по поводу РЩЖ (среднее ± СКО), и дисперсий этих показателей**

Показатель	Исходный уровень		Во время операции		Сутки после операции	
	Клексан	Фленокс	Клексан	Фленокс	Клексан	Фленокс
ПВ, с	15,3 ± 1,6	18,2 ± 1,1	14,1 ± 1,5	18,9 ± 1,5	13,4 ± 0,9	19,9 ± 1,7
Дисперсия ПВ, с <sup>2</sup>	2,6	1,1	2,3	2,3	0,73	3
АЧТВ, с	38,4 ± 3,2	28,9 ± 3,8	34,5 ± 3,6	27,4 ± 3,0	36,5 ± 2,5	27,5 ± 3,7
Дисперсия АЧТВ, с <sup>2</sup>	10,3	14,5	12,7	9,1	6	13,8
ТВ, с	15,8 ± 0,8	10,0 ± 0,8	14,6 ± 0,6	10,0 ± 0,6	16,2 ± 1,3	10,0 ± 0,7
Дисперсия ТВ, с <sup>2</sup>	0,68	0,7	0,3	0,4	1,6	0,5

Примечание: норма ПВ — 13–18 с, АЧТВ — 28–38 с (в группе фленокса при валидации методики норма изменена на 25–35 с), ТВ — 14–17 с (в группе фленокса при валидации методики норма изменена на 9–12 с).

## Список литературы

1. Caprini J.A., Arcelus J.L. et al. State-of-the-Art Venous Thromboembolism Prophylaxis // *Scope*. — 2001. — 8. — 228-240.
2. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — 5. — 632-4.
3. Li G., Lu W.X., Wang C. Pulmonary embolism in cancer: clinical analysis of 60 cases // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. — 2009 Jul. — 31(7). — 5503.
4. Lyman Gary H. Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer // *Cancer*. — 2010. — Vol. 8. — P. 1-16.
5. Martinez-Gonzalez J., Vila L., Rodriguez C. Bemiparin: second generation, low molecular weight heparin for treatment and pro-

phylaxis of venous thromboembolism // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. — 2008. — № 6. — P. 793-802.

6. Кубарко А.И., Yatashita S. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты. — Минск; Нагасаки, 1998.
7. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006.
8. Черний В.И., Егоров А.А., Смирнова Н.Н., Егоров А.Н., Босько И.Л. Порівняння фармакодинаміки низькомолекулярних гепаринів у профілактиці венозного тромбоемболізму під час операцій з приводу раку щитоподібної залози // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2011. — № 1(34). — С. 14-18.

Получено 23.04.13 □

Черний В.И., Егоров А.А., Котлова Е.А., Босько И.Л., Егорова В.В.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії, медицини невідкладних станів і лабораторної діагностики ФІПО

#### ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНОГО ЕФЕКТУ ЗАСТОСУВАННЯ ФЛЕНОКСУ Й КЛЕКСАНУ В ПРОФІЛАКТИЦІ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ ІЗ ПРИВОДУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**Резюме.** У статті порівнюється клінічний ефект фленоксу й клексану в профілактиці венозного тромбоемболізму при операціях із приводу раку щитоподібної залози. Показана відсутність статистично значущих відмінностей у показниках коагулограми, анти-Ха-активності гепарину плазми крові.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, профілактика тромбоемболії, коагулограма, анти-Ха-активність гепарину, клексан, фленокс.

Cherniy V.I., Yegorov A.A., Kotlova Ye.A., Bosko I.L., Yegorova V.V.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Department of Anesthesiology, Intensive Care, Emergency Medicine and Laboratory Diagnostics of Faculty of Internship and Postgraduate Education, Donetsk, Ukraine

#### COMPARISON OF CLINICAL EFFECT OF FLENOX AND CLEXANE USE IN THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN SURGERIES FOR THYROID CANCER

**Summary.** The article compares the clinical effect of flenox and clexane in the prevention of venous thromboembolism in surgeries for thyroid cancer. The absence of statistically significant differences in parameters of coagulation, anti-Xa activity of heparin of blood plasma was shown.

**Key words:** thyroid cancer, prevention of thromboembolism, coagulogram, anti-Xa activity of heparine, clexane, flenox.