

## Тромбопрофілактика при ендопротезировании крупных суставов и онкологических поражениях костей

Н.А.Корж, Л.Д.Горидова, Ф.С.Леонтьева, Я.А.Головина

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И.Ситенко АМН Украины» (директор — профессор Н.А.Корж)  
Харьков, Украина

На основе результатов клинических наблюдений и показателей системы гемостаза (тромбоциты, фибриноген, РФМК, протромбиновое время, МНС, анти-Ха-факторная активность) проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата «Цибор® 3500» (бемипарин натрия) у пациентов ортопедического профиля. Показана целесообразность использования препарата для тромбопрофилактики при эндопротезировании крупных суставов и онкологических поражениях кости.

**Ключевые слова:** ортопедия, осложнения, профилактика.

### Введение

Венозная тромбоэмболия, которая включает тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, является наиболее распространенным осложнением, второй по встречаемости причиной смерти пациентов с онкологическими заболеваниями, а также основной причиной смерти после ортопедических операций — эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Проведение комплексной тромбопрофилактики у пациентов онкологического профиля и после эндопротезирования крупных суставов на сегодняшний день рассматривается как стандарт медицинской помощи [1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12].

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность препарата «Цибор 3500» у пациентов ортопедического профиля после эндопротезирования крупных суставов и при проведении оперативных вмешательств на костях и суставах конечностей по поводу онкологических заболеваний.

Действующее вещество данного препарата: 1 мл раствора для инъекций содержит бемипарин натрия (гепарина низкомолекулярного натриевая соль), что эквивалентно 17500 МО антифактора-Ха; вспомогательные вещества — вода для инъекций.

Бемипарин натрия — это низкомолекулярный гепарин, полученный в результате деполимеризации гепарина натрия, был выделен из слизистой оболочки кишечника свиньи. Средний молекулярный вес (МВ) бемипарина со-

ставляет приблизительно 3600 дальтон. Процент молекулярных цепей с МВ меньше 2000 дальтон составляет меньше 35. Процент молекулярных цепей с МВ от 2000 до 6000 дальтон колеблется между 50 и 75. Процент молекулярных цепей с МВ больше 6000 дальтон составляет меньше 15. Анти-Ха-факторная активность бемипарина составляет от 80 МО до 120 МО антифактора-Ха на 1 мг сухого вещества, а анти-IIa-факторная активность составляет от 5 МО до 20 МО антифактора-IIa на 1 мг сухого вещества. Соотношение анти-Ха-факторной к анти-IIa-факторной активности приблизительно 8. В экспериментах на животных бемипарин показал противосвертывающую активность и умеренный геморрагический эффект.

Применение бемипарина у человека подтверждает его противосвертывающую активность и при соблюдении рекомендуемого дозирования не продлевает значительно время теста на свертывание крови.

Бемипарин натрия быстро всасывается после подкожной инъекции с биодоступностью, которая оценивается в 96%. Максимальное анти-Ха-факторное действие в плазме при профилактических дозах препарата, равных 2500 МО и 3500 МО, достигается через 2-3 ч после подкожной инъекции бемипарина, с наибольшим пиком активности порядка  $0,34 \pm 0,08$  и  $0,45 \pm 0,07$  МО анти-Ха-фактора/мл соответственно. Анти-IIa-факторная активность при назначении вышеупомянутых доз не выявляется. Максимальная анти-Ха-факторная активность

Таблиця 1

## Распределение пациентов по диагнозам в 1 подгруппе

Диагноз	Количество пациентов
Гигантоклеточная опухоль	1
Злокачественная гигантоклеточная опухоль	2
Доброкачественная фиброзная гистиоцитома	1
Остеогенная саркома	1
Хондросаркома	2
Хондробластома	1
Фибросаркома	1
Метастатическое поражение длинных костей	2
Итого	11

в плазме при введении доз 5000 МО, 7500 МО, 10000 МО и 12500 МО достигается через 3-4 ч после подкожной инъекции бемипарина, с пиком активности порядка  $0,54 \pm 0,06$ ;  $1,22 \pm 0,27$ ;  $1,42 \pm 0,19$  и  $2,03 \pm 0,25$  МО анти-Ха-фактора/мл соответственно. Анти-Па-факторная активность порядка 0,01 МО/мл была выявлена при введении доз 7500 МО, 10000 МО и 12500 МО.

Период полувыведения бемипарина, который вводится в дозах от 2500 МО до 12500 МО, находится приблизительно между 5-6 ч, и, соответственно, бемипарин должен назначаться 1 раз в сут. На сегодня нет данных относительно способности бемипарина связываться с белками плазмы, его метаболизма и выведения у человека.

## Материалы и методы исследования

Исследование основывалось на наблюдении 30 пациентов, находившихся на лечении в клинике неотложной травматологии и восстановительной хирургии ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И.Ситенко АМН Украины», для лечения которых в раннем послеоперационном периоде для профилактики тромбоэмболических осложнений был использован препарат «Цибор 3500» (бемипарин) — низкомолекулярный гепарин второго поколения — по 3500 ЕД 1 раз в сут. подкожно в окологруничную область. Возраст пациентов составил от 19 до 61 года (средний возраст — 50 лет), из них мужчин было 9 (30%), женщин — 21 (70%).

Опытную группу составили 30 человек, 1 подгруппу — 11 пациентов с онкологическими заболеваниями, 2 подгруппу — 19 пациентов с деформирующими артрозами крупных суставов и переломами шейки бедренной кости. Контрольной группы не было.

Таблиця 2

## Распределение пациентов по диагнозам во 2 подгруппе

Диагноз	Количество пациентов
Деформирующий гонартроз	7
Деформирующий коксартроз	7
Нестабильность эндопротезов (коленного и тазобедренного суставов)	2
Перелом шейки бедренной кости	2
Парапротезная инфекция	1
Итого	19

В I подгруппу были включены пациенты с опухолевым (и опухолеподобным) поражением костей и суставов (табл. 1).

Пациентам выполнены оперативные вмешательства: удаление опухоли с замещением пострезекционных дефектов костей модульными эндопротезами — 5 пациентов, удаление опухоли без замещения костного дефекта — 1 пациент, удаление опухоли с замещением пострезекционного дефекта керамическим имплантатом — 2, ревизионное эндопротезирование — 2, экзартикуляция голени — 1 пациент.

Во 2 подгруппу были включены пациенты с деформирующими артрозами крупных суставов, переломами шейки бедренной кости и др. (табл. 2).

Были выполнены следующие оперативные вмешательства: эндопротезирование тазобедренного сустава — 9 пациентов, коленного сустава — 7 пациентов, ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов — 2 пациента, удаление эндопротеза — 1 пациент. В 1 и 2 подгруппах в послеоперационном периоде проводилась стандартная профилактика инфекционных осложнений.

*Критерии включения:* возраст — 18-80 лет; мужчины или женщины; пациенты без сопутствующих заболеваний или с сопутствующими заболеваниями в стадии стойкой ремиссии.

*Критерии исключения:* пациенты моложе 18 или старше 80 лет; пациенты с сопутствующей соматической патологией в стадии декомпенсации; наличие кровотечений в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность; коагулопатия, диагностированная в предоперационном периоде; наличие ТГВ менее 3 мес. назад.

*Критерии оценки:* клинические оценки факторов риска тромбозов; оценка количества интраоперационной кровопотери; оценка послеоперационных осложнений и особенностей течения раневого процесса; наличие/отсутствие тромбоэмболических осложнений на 7-10 день после начала терапии; наличие/отсутствие

кровотечений (обильных/мелких); локальная переносимость (число гематом в месте инъекции); вид анестезии (региональная (эпидуральная, спинномозговая) или общая анестезия + интубация + ИВЛ).

*Лабораторные методы исследования:* при поступлении (базисное исследование); первое исследование — через 6 ч после операции; второе исследование — через 1 сутки после операции; на 3, 7, 10 дни после операции проводился контроль свертывающей системы крови: определение уровня фибриногена крови, протромбинового времени, РФМК-тест, МНО, количества тромбоцитов, анти-Ха-факторной активности (базисное исследование, первое исследование — через 6 ч после операции, контроль на пике активности через 1 сут., через 3 сут., на 7-е и 10-е сут. после операции).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Интраоперационная кровопотеря составляла в среднем после эндопротезирования тазобедренных суставов до 500 мл, после эндопротезирования коленных суставов — до 700 мл, после удаления опухолей и замещения пострекционных дефектов костей — до 1 л.

Послеоперационные раны зажили у всех пациентов первичным натяжением. Тромбоэмболических осложнений не наблюдалось ни у одного пациента. У одной пациентки в послеоперационном периоде развилось незначительное геморроидальное кровотечение, у одного пациента наблюдалась имбибиция мягких тканей в области послеоперационной раны гематомой и гемартроз коленного сустава (после эндопротезирования коленного сустава). В местах инъекций препарата гематом не наблюдалось. Оперативные вмешательства производились под спинальной анестезией у 28 пациентов, у 2 пациентов — под проводниковой анестезией. Осложнений после проведенного анестезиологического пособия не наблюдалось.

Проведенные базисные исследования свертывающей системы у 30 пациентов до оперативного вмешательства показали отсутствие значительных отклонений в системе сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (уровень тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, МНО), показатели которых находились в пределах нормальных значений условно здоровых людей. Отмечено достоверно повышенное содержание маркера внутрисосудистого тромбообразования РФМК —  $5,75 \pm 0,747$  мг% (контроль до 4,0 мг%), связанное с наличием факторов риска: онкологическое заболева-

ние, деформирующий остеоартроз, парапротезная инфекция, нестабильность эндопротеза и др. Это вызывало напряжение работы естественной антикоагулянтной системы, которое регистрировалось по анти-Ха-факторной активности на уровне  $0,273 \pm 0,030$  МЕ/мл в дооперационном периоде.

Первое введение препарата проводилось через 6 ч после окончания оперативного вмешательства. В этот момент отмечено усиление процессов тромбообразования, связанное с формированием «раневого гемостаза», достоверное ( $p < 0,05$ ) в сравнении с дооперационным уровнем повышение РФМК до  $8,1 \pm 0,9$  мг%, компенсаторное (с целью предупреждения формирования системных тромбозов) усиление ответа естественной антикоагулянтной системы гепарин-антитромбина III — достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение анти-Ха-факторной активности до  $0,303 \pm 0,034$  МЕ/мл.

Через сутки после оперативного вмешательства анти-Ха-факторная активность бемипарина, фиксируемая на пике его активности через 3-4 ч после введения, составила рекомендуемый уровень для пациентов высокого риска [3] —  $0,463 \pm 0,061$  МЕ/мл. При этом отмечался повышенный уровень РФМК и повышение уровня фибриногена. Показатели МНО и протромбинового времени не изменились, что служит подтверждением минимального влияния бемипарина на Па-фактор и его антитромботическое действие за счет анти-Ха-факторной активности.

Пик повышенной тромбоопасности, фиксируемой по уровням РФМК и фибриногена, приходился на 3-и сут. и составил соответственно  $16,9 \pm 1,5$  мг% и  $4,74 \pm 0,092$  г/л, постепенно достоверно ( $p < 0,05$ ) снижаясь к 7-м и 10-м сут. до  $13,2 \pm 1,4$  мг% и  $4,36 \pm 0,095$  г/л соответственно. Уровень антитромботического действия бемипарина, фиксируемого через 3-4 ч после его введения, оставался достаточным — анти-Ха-факторная активность не снижалась и удерживалась на уровне  $0,43 \pm 0,045$  МЕ/мл. Уровни протромбинового времени и МНО на 7-е и 10-е сут. достоверно не отличались от исходных, уровень тромбоцитов недостоверно повышался до  $232,0 \pm 5,26$  Г/л.

Сохраняющийся к моменту выписки из стационара повышенным маркер внутрисосудистого тромбообразования РФМК требует продолжения тромбопрофилактики, что рекомендуется большинством зарубежных и отечественных протоколов [6, 9]. Учитывая стабильность анти-Ха-факторной активности бемипарина на целевых показателях, для пациентов высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, безопасность тром-

бопрофілактики — стабільність рівня тромбоцитів, цілесобразно рекомендувати пацієнтам продовження тромбопрофілактики після виписки із стаціонара під амбулаторним контролем рівня тромбоцитів 1 раз в тиждень впродовж до 4-х тижнів.

## Висновок

Таким чином, проведені нами дослідження показали ефективність, безпеку беміпарину (препарат «Цибор® 3500») і цілесобразність його широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

## Література

1. Бутров А.В. Роль низкомолекулярних гепаринів в профілактиці тромбоемболічних ускладнень в періопераційному періоді / А.В.Бутров, Е.Н.Кондрашенко // Трудний пацієнт. — 2007. — №11. — С. 39-41.
2. Гужевський І.В. Частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок після тотального ендопротезування кульшових суглобів при застосуванні низкомолекулярних гепаринів / І.В.Гужевський, С.І.Герасименко, А.М.Циба // Травма. — 2009. — Т.10, №4. — С. 435-439.
3. Долгов В.В. Лабораторна діагностика системи гемостазу / В.В.Долгов, П.В.Свирин. — М. — Тверь: Триада, 2005. — 227 с.
4. Загородний Н.В. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у ортопедических хворих при ендопротезуванні великих суглобів: Матеріали міського симпозіуму «Профілактика тромбоемболічних ускладнень в травматології та ортопедії» / Н.В.Загородний. — М., 2003. — С. 34.
5. Корж Н.А. Профілактика ускладнень і помилок при ендопротезуванні кульшового суглоба / Н.А.Корж, В.А.Філіпенко, В.О.Танькут, О.В.Танькут // Травма. — 2006. — №3. — С. 390-393.
6. Наказ МОЗ України від 15.06.2007 №329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії та травматології, акушерстві та гінекології». — К., 2007.
7. Abad J. Observational study of bempiparin, first dose administered 6 hours after surgery, in hip or knee replacement surgery / J.Abad, A.Gomez-Qutes, J.Martinez-Gonzales [et al.] // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2007. — Vol. 36 (suppl 1).
8. Borrell M. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bempiparin 3,500IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers / M.Borrell, R.M.Antonijoan, R.Ortin [et al.] // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 86 (suppl. CD3578, Abstract).
9. Geerts W.H. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) / W.H.Geerts, D.Bergqvist, G.F.Pineo [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381-453.
10. Gomez-Qutes A. Optimal timing of initiation of bempiparin thromboprophylaxis in total hip/knee replacement / A.Gomez-Qutes, R.Lecumberri, E.Rocha // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2007. — Vol. 36 (suppl 1).
11. Martinez-Gonzales J. Bempiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism / J.Martinez-Gonzales, L.Vila, C.Rodriguez // Expert Review of Cardiovascular Therapy. — 2008. — Vol. 6. — №6. — P. 793-802.
12. Navaro-Quilis A. Efficacy and safety of bempiparin compared with enoxaparin in prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial / A.Navaro-Quilis, E.Castellet, E.Rocha [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1. — P. 425-432.

**Н.О.Корж, Л.Д.Горідова, Ф.С.Леонтьєва, Я.А.Головіна. Тромбопрофілактика при ендопротезуванні великих суглобів та онкологічних ураженнях кісток. Україна.**

**Ключові слова:** ортопедія, ускладнення, профілактика.

На основі результатів клінічних спостережень і показників системи гемостазу (тромбоцити, фібриноген, РФМК, протромбіновий час, МНС, анти-Ха-факторна активність) проведена оцінка ефективності і небезпечності застосування препарату «Цибор® 3500» (беміпарин натрію) у пацієнтів ортопедичного профілю. Показана доцільність використання препарату для тромбопрофілактики при ендопротезуванні великих суглобів та онкологічних ураженнях кістки.

**N.A.Korz, L.D.Goridova, F.S.Leontieva, J.Golovina. Thromboprophylaxis in major joint arthroplasty and cancer lesions of the bones. Ukraine.**

**Key words:** orthopaedics, complications, prevention.

Based on clinical observation and monitoring of indicators of hemostasis (platelets, fibrinogen, SFMC, prothrombin time, INR, anti-Xa-factor activity) the efficacy and safety of the drug «Zibor® 3500» (bempiparin sodium) in patients of orthopedic profile was assessed. The expediency of using the drug for thromboprophylaxis during major joint arthroplasty and bone cancer was proved.

Надійшла до редакції 22.02.2010 р.