© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва, 2010
УДК 616.7 — 006 — 089.844: 616 — 005.6 — 084

Тромбопрофилактика при эндопротезировании крупных суставов и онкологических поражениях костей

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

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени 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: кости, суставы, опухоль, эндопротезирование, осложнение, профилактика.

Введение

Венозная тромбоэмболия, которая включает тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, является наиболее распространенным осложнением и второй по встречаемости причиной смерти пациентов с онкологическими заболеваниями и основной причиной смерти после ортопедических заболеваний — эндопротезирования 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.

1 мл раствора для инъекций содержит бемипарин натрий (гепарина низкомолекулярного натриевая соль), что эквивалентно 17500 МЕ антифактора-Ха; вспомогательные вещества — вода для инъекций. Данный препарат относится к антитромботическим средствам; группа гепарина; код АТС В01А В12.

Бемипарин натрия — низкомолекулярный гепарин, который получен в результате деполимеризации гепарина натрия, выделенного из слизистой оболочки кишечника свиньи. Средний молекулярный вес (МВ) бемипарина составляет приблизительно 3600 дальтон. Процент молекулярных цепей с МВ менее 2000 дальтон составляет менее 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 менее 15. Анти-Ха-факторная активность бемипарина составляет от 80 до 120 МЕ антифактора-Ха на 1 мг сухого вещества, анти-IIа-факторная активность составляет от 5 до 20 МЕ антифактора IIа на 1 мг сухого вещества. Соотношение анти-Ха-факторная активность/анти-IIа-факторная активность — около 8. В экспериментах на животных бемипарин показал противосвертывающую активность и умеренный геморрагический эффект.

Применение бемипарина у человека подтверждает его антикоагулянтную 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 МЕ и 3500 МЕ, достигается через 2-3 часа после подкожной инъекции бемипарина с наибольшим пиком активности порядка 0,34±0,08 и 0,45±0,07 МЕ анти-Ха-фактора/мл соответс-

твенно. Анти-IIа-факторная активность при назначении вышеупомянутых доз не выявляется. Максимальная анти-Ха-факторная активность в плазме при введении доз 5000 МЕ, 7500 МЕ, 10000 МЕ и 12500 МЕ достигается через 3-4 часа после подкожной инъекции бемипарина с пиком активности порядка 0,54±0,06; 1,22±0,27; 1,42±0,19 и 2,03±0,25 МЕ анти-Ха-фактора/мл соответственно. Анти-IIа-факторная активность порядка 0,01 МЕ/мл была выявлена при введении доз 7500 МЕ, 10000 МЕ и 12500 МЕ.

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

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 30 пациентов, находившихся на лечении в клинике неотложной травматологии и восстановительной хирургии ГУ «Институт патологии позвоночники и суставов имени проф. М.И.Ситенко АМН Украины», в лечении которых в раннем послеоперационном периоде для профилактики тромбоэмболических осложнений был использован препарат «Цибор® 3500» (бемипарин) — низкомолекулярный гепарин второго поколения — по 3500 МЕ 1 раз в сутки подкожно в околопупочную область. Возраст пациентов составлял от 19 до 61 года (средний возраст 50 лет), мужчин было 9 (30%), женщин — 21 (70%). Из общего числа пациентов 1 группу составили 11 пациентов с онкологическими заболеваниями, 2 группу — 19 пациентов с деформирующими артрозами крупных суставов и переломами шейки бедренной кости.

Распределение больных по нозологиям представлено в табл. 1.

Пациентам 1 группы выполнены следующие оперативные вмешательства: удаление опухоли с замещением пострезекционных дефектов костей модульными эндопротезами — 5 пациентов, удаление опухоли без замещения костного дефекта — 1, удаление опухоли с замещением пострезекционного дефекта керамическим имплантатом — 2, ревизионное эндопротезирование — 2, экзартикуляция голени — 1 пациент. Во 2 группе были выполнены следующие оперативные вмешательства: эндопротезирование тазобедренного сустава — 9 пациентов, коленного сустава — 7, ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов — 2, удаление эндопротеза — 1 пациент. В послеоперационном периоде проводилась стандартная профилактика инфекционных осложнений.

Критерии включения в исследование: возраст — 18-80 лет, мужчины или женщины, пациенты без сопутствующих заболеваний или с сопутствующими заболеваниями в стадии стойкой ремиссии. Критерии исключения: пациенты с сопутствующей соматической патологией в стадии декомпенсации, наличие кровотечений в анамнезе, тяжелая печеночная недостаточность, коагулопатия, диагностированная в предоперационном периоде, наличие тромбоза глубоких вен менее 3 месяцев 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

Таблица 1

Распределение пациентов по нозологиям

1 группа		2 группа	
диагноз	количество	диагноз	количество
гигантоклеточная опухоль	1	деформирующий гонартроз	7
злокачественная гигантоклеточная опухоль	2	деформирующий коксартроз	7
доброкачественная фиброзная гистиоцитома	1	перелом шейки бедренной кости	2
остеогенная саркома	1	парапротезная инфекция	1
хондросаркома	2	нестабильность эндопротезов (коленного и тазобедренного суставов)	2
хондробластома	1		
фибросаркома	1		
метастатическое поражение длинных костей	2		
итого	11	итого	19

Таблица 2

Показатели свертывающей системы крови пациентов на этапах исследования

Показатели	Этапы исследования					
	до операции	через 6 ч после операции	через 1 сут. после операции	через 3 сут. после операции	через 7 сут. после операции	через 10 сут. после операции
Фибриноген, г/л	4,000±0,134	4,207±0,131	4,467±0,142	4,740±0,092	4,570±0,077	4,367±0,095
Тромбоциты, 10^9/л	225,733±9,373	229,667±5,349	230,000±5,361	230,333±5,197	231,000±5,432	232,000±5,261
РФМК-тест, мг%	5,75±0,747	8,100±0,904	11,617±0,985	16,946±1,514	15,766±1,255	13,2±1,406
МНО, ед.	1,038±0,030	1,000±0,035	1,032±0,038	1,086±0,022	1,038±0,078	1,128±0,111
Протромбиновое время, с	15,260±0,405	15,223±0,282	15,310±0,363	15,463±0,425	15,757±0,745	15,103±0,549
Анти-Ха-факторная активность	0,273±0,030	0,303±0,034	0,463±0,061	0,453±0,59	0,423±0,049	0,430±0,045

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

Лабораторные методы исследования проводили при поступлении пациентов (базисное исследование), через 6 часов после операции, через сутки после операции, а также на 3-й, 7-й и 10-й день после операции. Оценивали уровень фибриногена крови, протромбиновое время, РФМК-тест, МНО, количество тромбоцитов, анти-Ха-факторную активность.

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 пострезекционных дефектов костей — до 1 л.

Послеоперационные раны зажили у всех пациентов первичным натяжением.

Тромбоэмболических осложнений не наблюдалось ни у одного пациента. У 1 пациентки в послеоперационном периоде развилось незначительное геморроидальное кровотечение, у 1 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 до оперативного вмешательства (табл. 2) показали отсутствие значительных отклонений в системе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (уровень тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, МНО), показатели которых находились в пределах нормальных показателей условно здоровых людей. Отмечено достоверно повышенное содержание маркера внутрисосудистого тромбообраования — РФМК = 5,75±0,747 мг% (контроль до 4,0 мг%), связанное с наличием факторов риска: онкологическое заболевание, деформирующий остеоартроз, парапротезная инфекция, нестабильность эндопротеза и др. Это вызывало напряжение работы естественной антикоагулянтной системы, которое регистрировалось по уровню анти-Ха-факторной активности на уровне 0,273±0,030 МЕ/мл в дооперационном периоде.

Первое введение препарата проводилось через 6 часов 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±0,9мг%, и 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±0,034МЕ/мл.

Через сутки после оперативного вмешательства анти-Ха-факторная активность бемипарина, фиксируемая на пике его активности через 3-4 часа после введения, составила рекомендуемый уровень для пациентов высокого риска [3] — 0,463±0,061 МЕ/мл. При этом отмечались повышенный уровень РФМК и повышение уровня фибриногена. Показатели МНО и протромбинового времени не изменились, что служит подтверждением минимального влияния бемипарина на IIa-фактор и его антитромботи-

ческое действие за счет анти-Ха-факторной активности.

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

Сохраняющийся в момент выписки из стационара повышенным маркер внутрисосудистого тромбообразования РФМК требовал продолжения тромбопрофилактики, что рекомендуется большиством зарубежных и отечественных авторов [6, 9]. Учитывая стабильность анти-Ха-факторной активности бемипарина на целевых показателях для пациентов высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, безопасность тромбопрофилактики — стабильность уровня тромбоцитов, целесообразно рекомендовать пациентам продолжение тромбопрофилактики после выписки из стационара под амбулаторным контролем уровня тромбоцитов 1 раз в неделю до 4 недель.

Вывод

Проведенные нами исследования показали эффективность и безопасность бемипарина (препарат «Цибор® 3500») и целесообразность его широкого внедрения в практику здравоохранения.

Литература

1. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде // Трудный пациент. — 2007. — №11. — С. 39-41.
2. Гужевський І.В., Герасименко С.І., Циба А.М. Частота тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок після тотального ендопротезування кульшових суглобів при застосуванні низькомолекулярних гепаринів // Травма. — 2009. — Т. 10. — №4. — С. 435-439.
3. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика системы гемостаза. — Москва — Тверь: Триада, 2005. — 227 с.
4. Загородний Н.В. Профилактика тромбоэмболичнских осложнений у ортопедических больных при эндопротезировании крупных суставов / Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Материалы городского симпозиума. — М., 2003. — С. 34.
5. Корж Н.А., Філіпенко В.А., Танькут В.О., Танькут О.В. Профілактика ускладнень і помилок при ендопротезуванні кульшового суглоба // 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 і травматології, акушерстві та гінекології». — К., 2007.
7. Abad J., Gomez-Qutes A., Martinez-Gonzales J. et al. Observational study of bemiparin, first dose administered 6 hours after surgery, in hip or knee replacement surgery // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2007. — №36. — Suppl. 1.
8. Borrell M., Antonijoan R.M., Ortin R. et al. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bemiparin 3,500 IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 86. — Suppl.
9. 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 Edition) // Chest. — 2008. — №133. — P. 381S-453S.
10. Gomez-Qutes A., Lecumberri R., Rocha E. Optimal timing of initiation of bemiparin thromboprophylaxis in total hip/knee replacement // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2007. — №36. — Suppl. 1.
11. Martinez-Gonzales J., Vila L., Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous tromboembolism // Expert Review Cardiovasc. Ther. — 2008. — №6. — P. 793-802.
12. Navaro-Quilis A., Castellet E., Rocha E. et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with Enoxaparin in prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial // J. Thromb. Haemost. — 2003. — №1. — P.425-432.

Н.О.Корж, Л.Д.Горідова, Ф.С.Леонт'єва, Я.А.Головіна. Тромбопрофілактіка при ендопротезуванні великих суглобів і онкологічних ураженнях кісток. Харків, Україна.

Ключові слова: *кістки, суглоби, пухлина, ендопротезування, 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.Korzh, L.D.Goridova, F.S.Leontieva, Ya.A.Golovina. Thromboprophylaxis in major joint arthroplasty and cancer lesions of the bones. Kharkiv, Ukraine.

Key words: *bones, joints, cancer, enoprosthesis, complication, prevention.*

On the basis of clinical observation and monitoring of hemostasis (platelets, fibrinogen, SFMC, prothrombin time, INR, anti Xa-factor activity) the efficacy and safety of «Zibor® 3500» (bemiparin sodium) in patients of orthopedic was assessed. The necessity of use of the drug for thromboprophylaxis in major joint arthroplasty and cancer of bone was shown.

Надійшла до редакції 01.06.2010 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва, 2010

УДК 616.717 — 089.843: 611.718.6

Застосування васкуляризованого трансплантату малогомілкової кістки в заміщенні сегментарних дефектів діафіза довгих кісток верхніх кінцівок

С.С.Страфун, І.М.Курінний, О.С.Страфун

Інститут травматології та ортопедії АМН України, відділ мікрохірургії
та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки (керівник — професор С.С.Страфун)
Київ, Україна

У статті висвітлено досвід авторів у застосуванні васкуляризованого трансплантату малогомілкової кістки при лікуванні сегментарних дефектів кісток верхніх кінцівок значних розмірів. Мікрохірургічна операція по пересадці складного кістково-шкірного трансплантата малогомілкової кістки на судинній ніжці була виконана 13 пацієнтам для заміщення сегментарних дефектів кісток верхніх кінцівок із середніми розмірами 8,96±3,23 см. При лікуванні хворих із сегментарними дефектами кісток верхніх кінцівок васкуляризованим трансплантатом малогомілкової кістки добрі результати вдалось отримати у 10 (77%) хворих, задовільні — у 2 (15%) пацієнтів та незадовільні — в 1 (8%) хворого. Застосування складного кістково-шкірного трансплантата малогомілкової кістки на судинній ніжці є ефективним способом лікування великих сегментарних дефектів діафіза кісток верхніх кінцівок.

Ключові слова: сегментарні дефекти кісток, мікрохірургія, васкуляризований трансплантат малогомілкової кістки.

Вступ

Відкриті переломи кісток становлять 10-12% від загальної кількості переломів [3] та в 2,3% випадків супроводжуються утворенням дефектів кісток різної величини [5].

Сегментарні дефекти кісток, що утворились унаслідок ушкоджень кінцівок, патологічних процесів чи оперативного втручання, є складною проблемою для лікування [1, 2, 5]. Незважаючи на значне вдосконалення класичних методик та розробку нових методів лікування, що значно розширили можливості хірургів, строки лікування хворих із сегментарними дефектами кісток залишаються тривалими, а саме лікування пов'язане зі значними технічними труднощами та великою кількістю ускладнень [6, 7].

Матеріали та методи дослідження

Відновлення функції тяжкотравмованих верхніх кінцівок необхідно починати з «формоутворюючих» оперативних втручань, тобто відновлення цілісності кісток плеча та передпліччя [4]. Нами було виконано 13 оперативних втручань із заміщення дефектів діафіза кісток верхніх кінцівок у 10 чоловіків та 3 жінок. Вік хворих коливався від 12 до 56 років (у середньому 35 років). Оперативні втручання на плечо-