

УДК 617.547:616.-039

Применение препарата «Клексан» для профилактики тромбоза в хирургии позвоночника

В.А. Радченко, В.А. Туляков, А.А. Левшин, А.А. Сиренко

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков

The article describes experience of using Klexan drug, manufactured by SANOFI AVENTIS Company, with preventive daily doses of 40 mg in the surgical practice of the Vertebrology Department of the Institute, where 414 patients were operated in 2009. Results of the study showed higher values of excellent and good results and a reduction of unsatisfactory ones.

Представлено досвід застосування препарату «Клексан» виробництва фірми «SANOFI AVENTIS» у профілактичному добовому дозуванні 40 мг у хірургічній практиці відділення вертебрології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України», де було в 2009 році прооперовано 414 хворих. Дослідження показало підвищення частки відмінних і хороших результатів, зниження незадовільних.

Ключевые слова: антикоагулянт, клексан, профилактика тромбоза

Введение

Тромбопрофилактика в хирургической практике и в настоящее время не потеряла своей значимости. Имеются сообщения исследователей, что тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) развивается у 1–5% нейрохирургических больных, а риск частоты развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) при повреждении спинного мозга достигает 67–93% [6].

Анализ современных источников литературы показал, что публикации, посвященные применению медикаментозных антитромботических препаратов, в частности низкомолекулярных гепаринов, при хирургическом лечении различных видов патологии позвоночника, практически единичны в отличие от большого количества данного рода информации при эндопротезировании крупных суставов и хирургическом лечении травматологических пациентов [7–9].

Особого внимания тромбопрофилактика заслуживает при хирургических вмешательствах на позвоночнике в связи с наличием крупных сосудов в непосредственной близости позвоночного столба, которые во время операции зачастую подвергаются механическому раздражению; большим количеством коллатеральных сосудов, сосудов в полости позвоночного канала, оболочках и спинном мозге и, особенно, изменением пространственной конфи-

гурации сосудистого русла после хирургических вмешательств, в частности при реконструктивных и корригирующих операциях.

Цель работы — представить собственный опыт применения препарата «Клексан» в профилактической суточной дозировке 40 мг в хирургической практике отделения вертебрологии ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины».

Материал и методы

Проанализированы коагулологические показатели 414 пациентов с патологией позвоночника в возрасте от 30 до 82 лет — (55,3±6,2) года, без заметных отклонений массы тела, которым было проведено хирургическое лечение в клинике вертебрологии ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины» в 2009 г. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу (основную) составили 200 пациентов (табл. 1), получавших препарат «Клексан» производства фирмы «SANOFI AVENTIS». Согласно рекомендациям по медицинскому применению препарата «Клексан» при наличии риска тромботических осложнений больные были разделены по степени операционного риска с учетом имеющихся заболеваний и объема хирургического

Таблица 1. Распределение хирургических вмешательств по объему (в порядке возрастания)

№	Объем хирургического вмешательства	Количество пациентов	Доля, %
1	Открытая биопсия грудного или поясничного отдела позвоночника	10	2,42
2	Микродискэктомия поясничного отдела позвоночника без фиксации или с фиксацией Soflex	109	26,33
3	Дискэктомия поясничного отдела позвоночника с использованием транспедикулярной фиксации и (или) задним межтеловым спондилодезом	135	32,60
4	Декомпрессивная ламинэктомия с парциальной фасетэктомией и задней транспедикулярной фиксацией	97	23,44
5	Передняя тотальная (или субтотальная) корпэктомия одного или нескольких тел позвонков с фиксацией кейджем и металлоконструкцией грудного или поясничного отдела позвоночника	36	8,69
6	Комбинированный переднезадний металлоспондилодез грудного или поясничного отдела позвоночника	19	4,59
7	Вертебрэктомия	8	1,93
8	Всего	414	100

вмешательства (возрастные показатели, масса, длительный постельный режим, большая длительность хирургического вмешательства с вынужденным положением больного на операционном столе, патология сердца, злокачественные новообразования, длительность инструментации, наличие переднего доступа, наличие парезов конечностей, нарушение функции тазовых органов, варикозное расширение вен и тромбозы, геморрой в анамнезе и др.). Для определения риска ТГВ и ТЭЛА мы использовали схему распределения пациентов на группы, предложенную Claget et al. [8].

Клексан в дозе 40 мг вводили пациентам за 12 часов до операции, через 12 часов после хирургического вмешательства и далее 1 раз в сутки на протяжении 10 дней.

Вторую группу (контрольную) составили 214 больных, которым были выполнены подобные хирургические вмешательства, однако с целью профилактики тромбозомболических осложнений применяли препарат «Гепарин» производства фармацевтической компании «Pharma Life» (Украина) в профилактической дозировке 2500–5000 ЕД 4 раза в сутки подкожно.

Всем пациентам в предоперационном периоде, на 7-е и 11-е сутки после операции выполняли коагулологические исследования.

С 6-х суток профилактическая терапия пациентов была дополнена назначением непрямого антикоагулянта «Варфарин» в дозировке 5 мг per os. На основании результатов контрольных коагулограмм на 11-е сутки проводили коррекцию дозировки варфарина с тем, чтобы величина международного нормированного отношения (МНО) не выходила за пределы коридора от 2,0 до 3,0.

При выполнении коагулограмм содержание в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли по принципу осаждения паракоагулянта фенилантриниловым

реактивом [5] с использованием набора готовых реагентов «РФМК-тест» производства фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Определение в плазме крови пациентов протромбинового времени (ПВ) проводили с использованием набора готовых реагентов «Техпластин™-тест (R)» производства фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) [4].

Концентрацию фибриногена в плазме крови пациентов определяли с помощью набора готовых реагентов «Тех-Фибриноген-тест» производства фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) [1].

Величину активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в плазме крови пациентов определяли с помощью набора готовых реагентов «АЧТВ-тест» производства фирмы «НПО «Ренам»» (Россия) [1, 3].

Фибринолитическую активность плазмы крови больных исследовали с использованием набора готовых реагентов «ХП-зависимый фибринолиз» производства фирмы «НПО «Ренам»» (Россия) [1, 3].

Интегральный контроль свертывающей системы крови осуществляли определением времени свертывания крови по Lee-White [1] (перед введением гепарина каждый день 1 раз в сутки) в период нахождения пациентов в стационаре до снятия швов.

Статистический анализ данных был проведен с помощью программных пакетов «Microsoft Excel XP» и «Statsoft Statistica 6.0». Сравнение групп проводили по параметрическому критерию Стьюдента [2].

Пациенты были выписаны из стационара на 10–12-е сутки после операции (после снятия швов). Однако у 14 пациентов второй группы оставался высоким риск тромбозомболических осложнений, в связи с этим мы рекомендовали им продлить профилактику ТГВ в амбулаторных условиях до

35 дней. В этих случаях пациентам назначали варфарин (в профилактической дозировке 5 мг/сутки) под контролем свертывающей системы крови, по месту жительства. Это обусловлено восстановлением Па фактора свертывающей системы крови.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ двух групп показал, что во второй группе (контрольной) у 14 пациентов отмечено развитие ТГВ нижних конечностей, а у двух ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии. Первый пациент был оперирован за 8 суток до этого по поводу дегенеративного сколиоза поясничного отдела позвоночника со стенозом позвоночного канала, проведена декомпрессивная ламинэктомия с фиксацией позвонков LI-SI. Вторая пациентка была оперирована за 5 суток до этого по поводу лестничного спондилолистеза со стенозом позвоночного канала, ей была выполнена декомпрессивная ламинэктомия, открытое вправление смещенных позвонков с фиксацией сегментов LIII-LIV-LV-SI транспедикулярной конструкцией. После выписки из клиники и прекращения тромбопрофилактики у 14 больных в ближайшие 2–3 недели после операции развился ТГВ.

В группе больных, получавших после хирургического лечения препарат «Клексан» в дозе 40 мг, ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА, кровотечений, значимых изменений показателей свертывающей системы крови не обнаружено. У 5 пациентов с высокой степенью риска отмечались точечные кровоизлияния в месте инъекции клексана диаметром до 1 см. Пациенты хорошо переносили препарат, аллергических реакций не наблюдалось. Осложнений, вызванных передозировкой клексана, мы не наблюдали.

Проводимое лечение клексаном не рекомендуется сочетать с ацетилсалициловой кислотой, НПВС

(клопидогрель, декстран 40, тиклопидин, кетороллак), глюкокортикоидными препаратами, тромболитиками, антикоагулянтами во избежание развития кровотечений.

Оба исследуемых препарата оказали выраженное влияние на показатели системы свертывания-противосвертывания крови, которое заключалось в пролонгации ПВ, АЧТВ и ускорении фибринолитической активности. В то же время для пациентов, получавших в качестве антикоагулянтной терапии как гепарин, так и клексан, было характерно повышенное содержание в плазме крови фибриногена и РФМК (табл. 2). Указанные факты свидетельствуют о том, что в отдаленном послеоперационном периоде антикоагулянтная терапия прямыми антикоагулянтами в случае сохранения подобных отклонений коагулологических исследований должна быть дополнена, а потом и заменена на лечение непрямые антикоагулянтами, тормозящими выработку факторов свертывания крови, в том числе фибриногена.

Отмечены различия в действии исследованных препаратов. Так, при применении гепарина наблюдалось увеличение времени свертывания крови по Lee-White, показатели же больных, получавших клексан, изменялись в меньшей степени, что дает основание предположить у них меньший риск развития внутренних кровотечений.

Введение клексана в рекомендованной дозе 0,4 мл пациентам без значительных отклонений массы тела приводило к более выраженной гипокоагуляции, нежели применение препарата сравнения «Гепарин». Достоверные отличия были отмечены по величине таких показателей, как ПВ, МНО, АЧТВ, фибринолитическая активность, время свертывания по Lee-White. Характерно, что клексан не только снижал свертывающую способность крови, но и активировал механизмы противосвертываю-

Таблица 2. Некоторые показатели свертывающей системы у пациентов после хирургического лечения заболеваний позвоночника при тромбопрофилактике препаратами «Клексан» и «Гепарин»

№	Показатели	Границы нормы	Контрольная группа (n=214), M±m	Основная группа (n=200), M±m
1	Протромбиновое время (ПВ), с	14÷20	25,2±0,5	27,1±0,7*
2	Международное нормированное отношение (МНО)	0,9÷1,1	2,19±0,09	2,49±0,12*
3	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	25÷36	38,6±0,8	40,8±0,6*
4	Фибриноген, г/л	2,0÷4,0	4,6±0,2	4,7±0,3
5	Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг %	3,38÷4,00	11,5±0,7	11,3±0,6
6	Фибринолитическая активность, мин	5÷12	21,1±0,9	18,4±1,0*
7	Длительность кровотечения по Lee-White, с	5÷10	16±2	10±2*

* — P<0,05 по отношению к показателям контрольной группы

щего действия, причем действие препарата носило мягкий и предсказуемый характер. Указанные отличия могут быть обусловлены тем фактом, что время полураспада гепарина в среднем составляет 2 ч, в то время как аналогичный показатель клексана по данным разных исследований, равен 6–7 часам. Соответственно, средняя активная концентрация клексана была выше, чем у гепарина, равно как и его средняя активность.

Выводы

Профилактика тромбозмболических осложнений у пациентов с патологией позвоночника в послеоперационном периоде препаратом «Клексан» в дозе 40 мг в сутки при подкожном введении не вызывает значительных отклонений показателей свертывающей системы крови.

Результаты сравнительного исследования эффективности и безвредности профилактики тромбозмболических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с патологией позвоночника, получавших гепарин по 2500–5000 ЕД 4 раза в сутки подкожно и клексан по 0,4 мл (40 мг) 1 раз в сутки подкожно, свидетельствуют о высокой эффективности клексана, превышающей ее у гепарина.

Литература

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед-АО, 2001. — 296 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. — СПб.: ФормаТ, 2006. — 208 с.
4. Момот А.П. К методике индивидуального контроля за достаточностью антикоагулянтной профилактики и терапии / А.П. Момот, З.С. Баркаган // *Клин. лаб. диагностика*. — 1999. — № 10. — С. 46–47. — ISSN 0869-2084.
5. О значении мониторинга тромбинемии при профилактическом применении низкомолекулярного и нефракционного гепарина у онкологических больных (предварительное сообщение) / А.Н. Шилова, С.А. Ходоренко, П.А. Воробьев и др. // *Клин. фармакология и терапия*. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 83–85.
6. Hamilton M.G. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients. A Review. / M.G. Hamilton, R.D. Hull, G.F. Pineo // *Neurosurgery*. — 1994. — Vol. 34. — P. 280–296.
7. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism. European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1301–1336.
8. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development // *JAMA*. — 1986. — Vol. 256. — P. 744–749.
9. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery / A.G. Turpie, M.N. Levine, J. Hirsh et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 925–929.

Статья поступила в редакцию 18.03.11