

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель
министра здравоохранения



В.В. Колбанов

15 июля 2003 г.

Регистрационный № 87-0603

**ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ
ГЕПАРИНОМ**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики: Главное управление лечебно-профилактической помощи Минздрава Республики Беларусь, Белорусский государственный медицинский университет

Авторы: А.К. Цыбин, В.В. Климович, проф. А.А. Баешко

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на возросшее за последние десятилетия качество хирургической помощи населению, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и его последствия — тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) и хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (ХВННК) занимают ведущее место среди послеоперационных осложнений и причин летальности. От легочной эмболии умирают 0,1–0,4% оперированных больных. Классификация риска развития венозных тромбоз эмболических осложнений представлена в табл. 1.

Длительное время основным способом предупреждения венозных тромбоз эмболических осложнений оставалось применение стандартного нефракционированного гепарина (НФГ). Его использование при положительном конечном результате (снижение частоты тромбоза и легочной эмболии) оборачивалось в ряде случаев геморрагическими последствиями и неожиданными тромботическими эпизодами.

Новую эру в профилактике ТГВ и ТЭЛА открыло получение низкомолекулярного гепарина (НМГ). По эффективности этот препарат превосходит НФГ более чем в 2 раза: при полостных операциях частота ТГВ под влиянием НМГ снижается в среднем до 2,5–4,5% (тогда как при использовании обычного гепарина она составляет до 7–9%), легочной эмболии — до 0,2 и 0,5% соответственно, а летального исхода от этого осложнения — до 0,09 и 0,15%.

Особенно эффективен НМГ для профилактики ТГВ при протезировании тазобедренного сустава. Риск этого послеоперационного осложнения, документированного флебографией, снижается при назначении препарата с 35% (контрольная группа) до 5%, тогда как при использовании НФГ — до 12%. При этом в 2,5 раза реже регистрируются проксимальные тромбозы.

Для НМГ характерна также и более низкая (в 3–4 раза) по сравнению с НФГ частота геморрагических осложнений, в частности гематом в ране, кровотечений и др.

Таблица 1

Классификация риска развития венозных тромбозмоболитических осложнений

Степень риска	Показатели
<p>Низкий риск: ТГВ — 10,3%; ТЭЛА — 0,7%; летальная ТЭЛА — 0,02%</p>	<p>Клинически 1. Возраст до 40 лет; длительность операции — любая. 2. Возраст старше 40 лет; длительность операции — менее 1 ч. 3. Масса тела соответствует конституции и возрасту. 4. Послеоперационный период — без особенностей. 5. Постельный режим — до 1 сут. 6. Хронической венозной недостаточности ног нет. 7. ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе нет.</p> <p>Лабораторно Выраженных нарушений плазменных показателей гемостаза в до- и послеоперационном периоде не выявляется</p>
<p>Средний риск: ТГВ — 28,5%; ТЭЛА — 2%; летальная ТЭЛА — 0,76%</p>	<p>Клинически 1. Возраст старше 40 лет; длительность операции — более 1 ч. 2. Масса тела — обычная, у некоторых пациентов повышена. 3. Сопутствующая патология: ИБС, артериальная гипертензия, варикозное расширение вен ног, сахарный диабет, злокачественная опухоль и др. 4. Послеоперационный период: лечение больного проводится в условиях отделения (палаты) интенсивной терапии или реанимации; у некоторых возможна повторная операция. 5. Постельный режим — свыше 1 сут. 6. Хронической венозной недостаточности ног нет. 7. ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе нет.</p> <p>Лабораторно 1. Умеренное повышение активности свертывающей и угнетение противосвертывающей и фибринолитической систем крови, как в до- так и в послеоперационном периоде. 2. Антитромбин-III снижен незначительно (не более чем на 10–15%), а у большинства больных практически соответствует норме</p>

<p>Высокий риск: ТГВ — 80,4%; ТЭЛА — 6%; летальная ТЭЛА — 2,8%</p>	<p>Клинически 1. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (отеки голеней, расширение вен, пигментация кожи, липодерматосклероз, активная или зажившая трофическая язва). 2. ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе. 3. Другие болезни и состояния: сердечная недостаточность, гемипарез, а также те же заболевания, что и в средней группе риска. 4. Возраст до 60 лет. 5. Длительность операции — до 1 ч. 6. Масса тела чаще всего повышена. 7. Послеоперационный период: лечение больного проводится в условиях отделения (палаты) интенсивной терапии или реанимации; не исключена повторная операция. 8. Постельный режим — более 2–3 сут.</p> <p>Лабораторно 1. Гиперкоагуляция. 2. Снижение на 15–20% уровня антитромбина-III, протеинов С и S. 3. Угнетение активности фибринолитической системы</p>
<p>Очень высокий риск: ТГВ — 94%; ТЭЛА — 8%; летальная ТЭЛА — 4%</p>	<p>Клинически 1. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (отеки голеней, расширение вен, пигментация кожи, липодерматосклероз, активная или зажившая трофическая язва). 2. ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе. 3. Другие болезни и состояния: сердечная недостаточность, семейная тромбофилия, оральная контрацепция, применение гормональных препаратов по другому поводу, гемипарез, антифосфолипидный синдром, эритремия, тромбоцитопения, а также те же заболевания, что и в средней группе риска. 4. Возраст старше 60 лет. 5. Длительность операции — свыше 1 ч. 6. Избыточный вес.</p>

	<p>7. Послеоперационный период: лечение больного проводится в условиях отделения (палаты) интенсивной терапии или реанимации; не исключена повторная операция.</p> <p>8. Постельный режим — свыше 2–3 сут.</p> <p>Лабораторно</p> <p>1. Гиперкоагуляция.</p> <p>2. Значительное снижение уровня антитромбина-III, протромбина С и S.</p> <p>3. Полицитемия, тромбоцитопения</p>
--	--

Таблица 2

Сравнительная оценка нефракционированного и низкомолекулярного гепарина

Препарат	Молекулярный вес (дальтон)	Соотношение анти-Ха/анти-Па-активности	Период полувыведения (ч)	Биодоступность (%)	Рекомендуемые профилактические дозы и кратность введения препарата
Гепарин натрия (нефракционированный)	16 000	1:1	2	30	5 тыс. ЕД 2–3 раза в сутки
Клексан	4 300	3,9:1	7–10	98	20 мг (2 тыс. МЕ) – 40 мг (4 тыс. МЕ) 1 раз в сутки
Фраксипарин	4 300	3,5:1	8–10	98	0,3–0,6 мл 1 раз в сутки
Фрагмин	5 000	2,2:1	4	90	2,5–5 тыс. МЕ 1–2 раза в сутки

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ

Профилактика ТГВ и легочной эмболии у больных хирургического профиля снижает уровень заболеваемости и смертности от этих осложнений и выгодна экономически: лечение в 2–3 раза дороже, чем предупреждение.

В Республике Беларусь зарегистрированы и используются в лечебных учреждениях следующие НМГ: клексан (эноксапарин натрия), фраксипарин (надропарин кальция) и фрагмин (дальтепарин натрия). Основные фармакологические характеристики этих препаратов в сравнении с НФГ представлены в табл. 2.

НМГ, получаемые из стандартного гепарина имеют минимальную антитромбиновую активность: они в меньшей степени способны удлиннять активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), сохраняя при этом способность ингибировать активированный фактор X (Ха). Установлено, что чем меньше молекулярная масса гепарина, тем более выражено его действие на Ха-фактор и тем меньше его влияние на тромбин.

Как следует из таблицы, НМГ существенно отличаются не только от НФГ, но и друг от друга, поэтому их нельзя считать взаимозаменяемыми. У них разные физико-химические, биологические и фармакокинетические свойства, что обусловлено различной технологией их производства. Они отличаются различным соотношением числа низко- и высокомолекулярных фракций, что обуславливает их различную способность либо ингибировать Ха за счет фракций с молекулярной массой 1800–5000 Да, либо взаимодействовать с Па-фактором и антитромбином-III посредством фракций с молекулярной массой 5000–8000 Да.

Высокая анти-Ха-факторная активность НМГ сочетается с их длительной циркуляцией в кровотоке: ингибирующая активность на Ха-фактор сохраняется в течение 14–24 ч. Это обусловлено тем, что НМГ плохо связываются с эндотелием сосудов, тромбоцитами и не накапливаются в тучных клетках.

Кроме того НМГ имеют более высокую по сравнению с НФГ биодоступность: 90–98% препарата присутствует в крови в биологически активной форме.

Благодаря этим свойствам НМГ обеспечивается высокий анти-Ха-факторный эффект на фоне отсутствия общей гипокоагуляции, что и делает их незаменимыми для профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургической практике. Снижение способности ингибировать тромбин выражается в более слабом воздействии на АЧТВ, а значит в меньшей (по сравнению с НФГ) частоте геморрагических осложнений.

Помимо сказанного, НМГ гораздо реже, чем НФГ, вызывает развитие тромбоцитопении и связанных с ней тромботических осложнений.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Назначение НМГ показано оперированным больным с умеренным (средним), высоким и очень высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (см. табл. 1).

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Рекомендуемые дозы

В выборе дозы НМГ исходят из степени риска развития тромбоэмболических осложнений и безопасности применения препарата. При умеренном (среднем) риске препарат вводят один раз в сутки в следующих дозах: клексан — 20 мг (2 тыс. МЕ), фраксипарин — 0,3 мл, фраксипарин — 2,5 тыс. МЕ. У больных высокого и очень высокого риска тромбоза (протезирование тазобедренного сустава, полостные операции у больных с ХВННК) НМГ применяют в больших дозах: клексан — 40 мг (4 тыс. МЕ) в сутки (однократная инъекция), фраксипарин — 0,3–0,6 мл 1 раз в сутки, фраксипарин — 2,5 тыс. МЕ 2 раза в сутки.

Первая инъекция препарата делается за 12 ч (хирургическая ортопедия) либо за 2 ч (общая хирургия) до начала хирургического вмешательства. Последующее введение препарата осуществляется через 24 ч. Профилактическое введение НМГ продолжают до полной активизации оперированного (7–10 сут).

Техника подкожного введения препарата

1. Используют предварительно заполненные одноразовые шприцы; пузырьки воздуха из шприца не удаляют, чтобы избежать потери препарата.

2. Препарат вводят пациенту в положении лежа; при инъекции иглу шприца вводят вертикально на всю длину в толщу кожной складки, удерживаемой между большим и указательным пальцами.

3. Избегают смещения иглы в момент инъекции.

4. Препарат вводят медленно.

5. Извлекают иглу под тем же углом, что и вводили.

6. Места инъекций чередуют: брюшная стенка выше и медиальнее передневерхней ости крыла подвздошной кости, область плеча, бедро, сменяя правую сторону на левую и наоборот.

Лабораторный контроль

При применении профилактических доз НМГ лабораторный контроль свертываемости крови не рекомендуется: показатели традиционной коагулограммы в течение всего периода применения препарата не меняются. В связи с опасностью развития гепарининдуцированной тромбоцитопении необходим контроль числа тромбоцитов вне зависимости от назначенной дозы НМГ. Подсчет тромбоцитов проводят до начала введения препарата или не позже чем в течение первых суток после его назначения, а затем два раза в неделю на протяжении всего периода его применения.

Взаимодействие с другими препаратами

НМГ потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных средств, декстрана-40, других антиагрегантных препаратов. Поэтому следует избегать их назначения при проведении профилактики тромбоэмболических осложнений НМГ, если они применяются — отменить.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Геморрагические. Как и при использовании других антикоагулянтов, в случаях несоблюдения рекомендованных терапевтических режимов (дозировки и продолжительности применения), а также при комбинировании НМГ с препаратами антиагрегантного действия, возможны кровоизлияния в местах инъекций, гематомы,

повышенная кровоточивость ран, крайне редко — кровотечения, особенно у больных групп риска (пожилой возраст, почечная недостаточность и т.д.).

Антикоагулянтный эффект НМГ может быть нейтрализован внутривенным введением протамина-сульфата (1 мг протамина нейтрализует 1 мг гепарина). Однако даже при введении больших доз протамина, анти-Ха-активность НМГ никогда не нейтрализуется полностью (максимально — примерно на 60%).

Иммунологические. В течение первых дней после начала применения НМГ возможно развитие легкой, преходящей асимптомной тромбоцитопении. Риск возникновения гепарининдуцированной тромбоцитопении иммунологической природы (тромбоцитопения II типа), иногда вызывающей тромбоз, оценивается примерно в 0,1%. Ее следует подозревать, если число тромбоцитов $<100\ 000/\text{мм}^3$ и/или отмечается снижение их количества на 30–50% по сравнению с предыдущим анализом. Тромбоцитопения развивается в основном при длительном применении НМГ — свыше 10 сут. Однако она может проявиться и значительно раньше при наличии в анамнезе больного тромбоцитопении, связанной с лечением стандартным гепарином. Любое значительное падение числа тромбоцитов (на 30–50% от исходного значения) должно рассматриваться как сигнал тревоги еще до достижения критических значений. Снижение числа тромбоцитов требует:

- немедленного контроля их количества в динамике;
- приостановки введения гепарина, если подтверждается снижение числа тромбоцитов при отсутствии других очевидных причин.

Аллергические. В редких случаях могут развиваться кожные (крапивница, инфильтраты и некрозы кожи в местах инъекций) или системные аллергические реакции. У части больных может потребоваться отмена препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Повышенная чувствительность к НМГ.
2. Гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа, связанная с применением НФГ или НМГ в прошлом.

3. Различные виды внутреннего кровотечения или повышенный риск его возникновения (за исключением коагулопатии потребления).

4. Органические поражения со склонностью к кровоточивости.

5. Геморрагический инсульт в острой фазе, с нарушением или без нарушения сознания.

6. Если инсульт имеет эмболическое происхождение, следует воздержаться от введения НМГ в течение по меньшей мере 72 ч.

7. Почечная недостаточность (клиренс креатинина около 30 мл/мин).