

## Клиническое рандомизированное исследование применения низкомолекулярного гепарина наряду с антиэмболическими чулками или гольфами для пациентов, подвергнутых операции

А.Хауэрд, Д.Закканини, М.Эллис, А.Вильямс, А.Дейвис и Р.М.Гринхол

Отделение экстренной и реконструктивной хирургии, Имперский колледж наук, технологий и медицины, больница Черинг Кросс, Лондон W6 8RF, Великобритания

Адрес для корреспонденции: профессору Р.М.Гринхолу (e-mail: r.greenhalgh@imperial.ac.uk)

**История вопроса:** Данное клиническое исследование методом случайной выборки было осуществлено с целью определить эффективность и безопасность общего протокола лечения с применением низкомолекулярного гепарина (НМГ) и наиболее оптимальную длину антиэмболических чулок для среднего пациента, подвергаемого операции под общей анестезией.

**Методы исследования:** Из 426 опрошенных пациентов, 376 согласились участвовать и воспользоваться одним из трех видов чулок: чулки полной длины Medi thrombexin® climax™ (Medi UK, Хирфорд, Великобритания), гольфы thrombexin® climax™ и чулки полной длины Kendall T.E.D.™ (Тусо Healthcare UK, Редрут, Великобритания). Все пациенты получали низкомолекулярный гепарин в качестве профилактики против тромбозов. Дуплексный ультразвук использовался для диагностики частотности послеоперационного тромбоза глубоких вен (ТГВ).

**Результаты:** Не отмечено послеоперационного ТГВ у 85 пациентов из группы низкого или умеренного риска. Диагностировано девятнадцать случаев ТГВ, все в группе высокого риска из 291 пациента: двое с чулками полной длины Medi, одиннадцать – с гольфами Medi (отношение шансов 0,18 (95% доверительный интервал от 0,04 до 0,82); P (вероятность)=0,026) и шестеро с чулками полной длины Kendall T.E.D.™. Не отмечено ни одного случая легочной эмболии. Деление на группы осуществлялось с учетом одинакового соотношения по возрасту, полу, тромбоемболическому риску, типу операции и соблюдения режима и схемы лечения. Имел место один случай значительного осложнения с кровотечением.

**Выводы:** Единообразный протокол лечения, включающий в себя НМГ и чулки полной длины предотвратили ТГВ у пациентов из групп низкого и умеренного риска и сократили процент ТГВ у пациентов из группы высокого риска до 2%.

Представлено на ежегодном совещании Ассоциации хирургов Великобритании и Ирландии, Манчестер, Великобритания, май 2003 и опубликовано в кратком изложении в Хирургическом журнале Великобритании, Br J Surg 2003; 90:73

Материалы приняты 23 декабря 2003

Опубликовано в Интернете 16 марта 2004 в Wiley InterScience ([www.bjs.co.uk](http://www.bjs.co.uk)).

DOI: 10.1002/bjs.4514

## Введение

В настоящее время наиболее приемлемыми способами профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) у хирургических пациентов являются подкожные инъекции гепарина и антиэмболические чулки<sup>1,2</sup>, которые действуют эффективнее при совместном использовании<sup>3</sup>. Существуют другие фармакологические и физические методы профилактики, но они менее эффективны, менее безопасны или непрактичны.

В данной университетской больнице была организована проверка состояния тромбопрофилактики с целью исследования участков, нуждающихся в улучшении. Из 106 пациентов, подвергнутых операциям, профилактика с помощью гепарина не проводилась у 43 %. Использование антиэмболических чулок было также неадекватным и несоответствующим рецепту и проводилось только для 46,2 % пациентов. Использовалось большое разнообразие чулок по маркам, длине и без соответствующей подгонки по ноге. Отслежено комбинированное применение подкожных инъекций гепарина и чулок только для 24,3 % пациентов. Данные результаты похожи на другие отчеты в литературе, описывающей посредственную профилактику ТГВ<sup>4-6</sup>.

Чтобы улучшить профилактику тромбозов в больницах, младшие врачи и медсестры были обучены основам общего протокола применения гепарина и чулок для всех хирургических пациентов. Повторная проверка показала значительное улучшение оптимальной тромбопрофилактики для 88,1 % пациентов ( $P=0,003$ ). Большинство специалистов-хирургов признали низкомолекулярный гепарин (НМГ) лучшим средством для протокола лечения, поскольку, будучи вводимым в виде единичной инъекции в день, он зарекомендовал себя более эффективным<sup>3</sup> и приемлемым средством для пациентов, а также более безопасным и дешевым, чем нефракционированный гепарин в низких дозах. Тем не менее, ни хирурги, ни медсестры так и не пришли к единому мнению, какие антиэмболические чулки следует применять – какой длины и какие модели.

Целью данного исследования было - определить оптимальную длину чулка для использования с целью профилактики послеоперационного ТГВ, которая бы оптимально подходила всем пациентам из групп низкого, умеренного и высокого риска<sup>3</sup>, подвергаемых любой хирургической процедуре, осуществляемой широким кругом специалистов, охватывающим хирургию молочных желез и онкологию, ухо, горло и нос, желудочно-кишечную хирургию, нейрохиргию, ортопедическую, урологическую и сосудистую хирургию. Последние номера журнала Cochrane поддержали комбинированное использование подкожных инъекций гепарина и антиэмболических чулок<sup>1,2</sup>.

Предположение данного исследования, что при условии введения НМГ всем пациентам, гольфы являются настолько же эффективными, как и чулки полной длины с теми же показателями распределенного давления для профилактики послеоперационного ТГВ, основывалось на ограниченных доказательствах в литературе, сравнивающей чулки полной длины с гольфами. Первой конечной точкой исследования был процент послеоперационного ТГВ, диагностированного с помощью дуплексного ультразвукового исследования. Второй – частотность случаев осложнений с кровотечениями, вызванных применением НМГ.

## Пациенты и методики

Исследование по методу случайной выборки с целью сравнения эффективности и безопасности использования антиэмболических чулок полной длины с гольфами при сопутствующей профилактике тромбозов с помощью НМГ было одобрено местным Комитетом по этике в Риверсайде (Лондон, Великобритания). Были опрошены пациенты по поводу применения трех марок чулок: чулок полной длины Kendall T.E.D.™ (Tyco Healthcare UK, Редрут, Великобритания), чулок полной длины Medi thrombexin® climax™ (Medi UK, Хирфорд, Великобритания) и гольф Medi thrombexin® climax™. Пациенты отбирались по методу случайной выборки с учетом различной хирургической специализации и различной степени тромбоземболического риска в соответствии со всемирно принятым положением о профилактике венозной тромбоземболии<sup>3</sup>.

Частотность возникновения ТГВ диагностировалась с помощью дуплексной ультразвуковой диагностики; каждому пациенту вечером перед операцией проводили дуплексное ультразвуковое обследование вен, а затем, на 5-7 день после операции – второе обследование. Данные дуплексные сканирования проводились под наблюдением главного сосудистого техника.

Чулки надевались пациентам с помощью экспертов вечером перед операцией, если только данная хирургическая операция не затрагивала ног; таким пациентам чулки надевались в первый послеоперационный день.

Одноразовая подкожная инъекция 20 мг низкомолекулярного гепарина, эноксапарин натрий (Clexane® ; Aventis Rharna, West Malling, UK), делалась пациентам вечером перед операцией, за исключением нейрохирургических и ортопедических пациентов, чьи хирурги настояли на том, чтобы они получали НМГ в течение 12 часов после завершения операции. Инъекции эноксапарина делались каждый день до выписки из больницы.

Велась запись осложнений, вызванных использованием чулок и НМГ. Всем пациентам, у которых развился ТГВ, проводилось антикоагуляционное лечение - делались ежедневные инъекции НМГ до наступления насыщения варфарином и назначался компрессионный трикотаж 2-го класса, а также проводились соответствующие исследования крови.

## Объем выборки и статистический анализ

Расчеты объема выборки основывались на возможности выявления отличий между процентами послеоперационных ТГВ, которые оценивались в 20 % у группы, использующих гольфы и в 5% в каждой из групп, использующих полные чулки. Такие расчеты потребовали по 114 пациентов в каждую группу (всего 342 пациента).

Статистический анализ осуществлялся при использовании STATA™ версия 6.0 статистическое программное обеспечение (Stata Corporation, College Station, Texas, USA); использовался анализ логистической регрессии, чтобы определить приблизительно отношение шансов (ORs) между тремя типами чулок. Данные ORs также были вычислены для использования НМГ предоперационно.

## Результаты

Для внесения в исследование было опрошено 426 пациентов; 39 отказались, а 11 не смогли носить антиэмболические чулки либо получать НМГ подкожными инъекциями по медицинским показаниям. Было отобрано 376 пациентов; их средний возраст составил 58 (в диапазоне от 16 до 88) лет и 218 из них (58%)

были женщины. Определение тромбоэмболического риска показала, что 291 пациент был в группе высокого риска, 59 – умеренного риска и 26 – низкого риска. Пациентов набирали из разных подразделений хирургии: хирургия молочных желез и онкология (73 пациента), ухо-горло-нос (13), желудочно-кишечную хирургию (122), нейрохиргию (34), ортопедическую (62), урологическую (58) и венозно-сосудистую хирургию (14). Пациенты были разбиты на три группы по типу применяемых чулок: чулок полной длины Kendall T.E.D.™ (127 пациентов), чулок полной длины Medi thrombexin® climax™ (121 пациент) и гольф Medi thrombexin® climax™ (128 пациентов). Данные группы были также поделены по степени тромбоэмболического риска<sup>3</sup> (высокий, умеренный и низкий) и хирургической специализации (хирургию молочных желез и онкологию, ухо, горло и нос, желудочно-кишечную хирургию, нейрохиргию, ортопедическую, урологическую и сосудистую хирургию), что в результате дало три похожих группы, объединяющие пациентов по возрасту ( $P=0,850$ ), половому признаку ( $P=0,998$ ) срокам получения НМГ ( $P=0,280$ ) и тромбоэмболическому риску ( $P=0,230$ ). Для каждой группы статистически одинаковое число пациентов не подвергалось операции, либо послеоперационному дуплексному обследованию вен ( $P=0,277$ ) (рис.1).

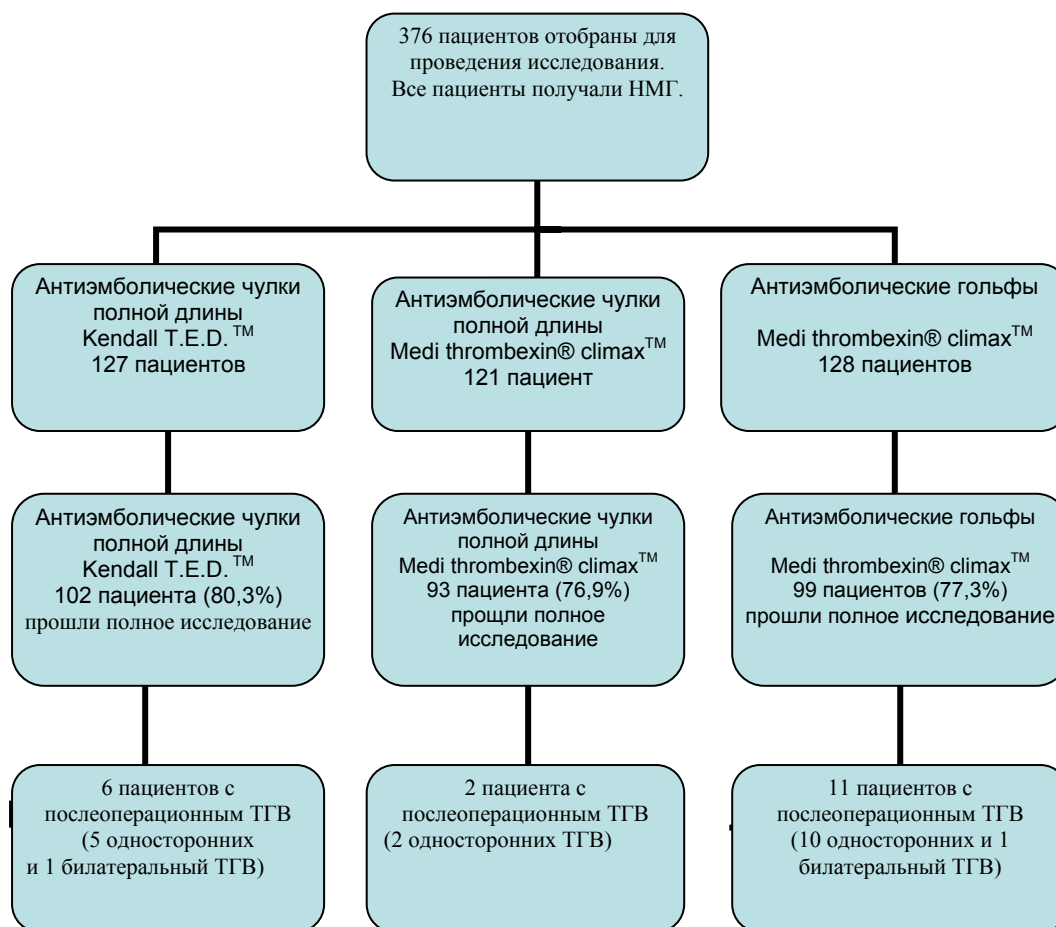
## Результаты исследования

Ни у одного из 85 пациентов в группах низкого или среднего риска не развился ТГВ при использовании данного протокола лечения. Все случаи послеоперационного ТГВ развились у пациентов из группы высокого риска. У 19 (6,5%) из 291 пациента из группы высокого риска развился ТГВ; у двоих он был билатеральным (Рис.1). Ни у одного из пациентов за время исследования не развилась эмболия легочной артерии.

Чулки полной длины Medi thrombexin® climax™ показали себя значительно лучше для профилактики послеоперационных ТГВ, чем гольфы (два в сопоставлении с одиннадцатью; OR 0,18 (95% доверительный интервал от 0,04 до 0,82);  $P=0,026$ ). У пяти пациентов развился односторонний ТГВ и один билатеральный ТГВ в группе с чулками полной длины Kendall T.E.D.™ (OR 0,5 (95% доверительный интервал от 0,18 до 1,41) в сопоставлении с гольфами Medi thrombexin® climax™  $P=0,190$ ). Все ТГВ, развившиеся у пациентов с чулками полной длины, были обнаружены в венах голени (задние большеберцовые и малоберцовые вены). Гольфы также ассоциировались в первую очередь с ТГВ в венах голени, хотя был выявлен один случай проксимального ТГВ в поверхностной бедренной вене.

Пациенты с послеоперационным ТГВ перенесли следующие операции: шестеро – ортопедическая хирургия, шестеро – желудочно-кишечная хирургия, пятеро – урология и двое – нейрохирургия. ТГВ развивался главным образом при операциях двух типов хирургии: при операциях, сопровождающихся «рассечением костей», как например, при замещении тазобедренного сустава ( $n=3$ ) и коленного сустава ( $n=2$ ), при позвоночной хирургии ( $n=2$ ) и трепанации черепа ( $n=1$ ); а также при основных операциях на брюшной полости, среди них – на верхних отделах желудочно-кишечного тракта ( $n=3$ ), на нижних отделах желудочно-кишечного тракта ( $n=3$ ), при удалении почки ( $n=2$ ), при цистэктомии ( $n=2$ ) и простатэктомии ( $n=1$ ). У 11% пациентов, подвергнутых операциям, сопровождающимся рассечением костей, развился послеоперационный ТГВ, в отличие от пациентов, перенесших операции на брюшной полости, где этот показатель составил 5,2%; все вышеупомянутые пациенты прошли до операции полную профилактику с НМГ.

**Рис.1** Диаграмма по результатам исследования. НМГ, низкомолекулярный гепарин; ТГВ, тромбоз глубоких вен



Эффективность предоперационной профилактики с помощью НМГ для уменьшения частотности возникновения ТГВ была изучена с помощью логистической регрессии, которая показала похожие значения для случаев применения гепарина до и после операции для чулок полной длины Medi в сопоставлении с Medi гольфами (OR 0,19 (95% доверительный интервал от 0,04 до 0,88); P=0,034), а для чулок полной длины Kendall в сопоставлении с гольфами Medi (OR 0,5 (95% доверительный интервал от 0,18 до 1,42); P=0,192). Получены слабые обоснования того, что предоперационное применение НМГ помогло уменьшить возникновение послеоперационного ТГВ (OR 0,41 (95% доверительный интервал от 0,16 до 1,06); P=0,066). При этом данный уровень значимости был уменьшен при расчете для рандомизированных групп (P=0,110). Примерно у половины пациентов в каждой группе по типу чулок с развившимся послеоперационным ТГВ наблюдались клинические симптомы опухания, болезненности и покраснения кожи. Возраст и наличие злокачественных новообразований являлись позитивными факторами риска для развития ТГВ; средний возраст для 19 случаев ТГВ составил 68 (диапазон 45-83) лет, а у 12 из них имелись злокачественные новообразования. Все пациенты с ТГВ получили полный курс антикоагуляционного лечения. Варфарин принимался в течение 6 месяцев при амбулаторном гематологическом наблюдении.

Запись осложнений, связанных с использованием подкожных инъекций гепарина в сочетании с антиэмболическими чулками, показала возникновение

только одного значительного осложнения в форме кровотечения; остальные осложнения состояли из двух незначительных гематом, которые не потребовали дальнейшего лечения, и незначительных ссадин на ногах от чулок у троих пациентов. Осложнение в виде значительного кровотечения произошло после удаления дренажа на второй день после операции на околоушной железе; вызванная им гематома потребовала дополнительного применения общей анестезии для хирургического удаления. Пациент полностью выздоровел.

## Комментарии

Несмотря на то, что многочисленные исследователи представляли доказательства того, что профилактика тромбозов вен способна уменьшить частотность возникновения ТГВ и легочной эмболии ни много, ни мало, как на две трети, все еще существуют разногласия по поводу правильных профилактических методов и режимов для хирургических пациентов<sup>5</sup>. Данная неопределенность периодически приводила к неадекватному применению профилактики тромбозов вен во многих центрах<sup>4-8</sup>, несмотря на указания в соответствующей литературе.

Предполагалось, что единообразный протокол лечения уместен и необходим, поскольку результаты предыдущих проверок показали, что большинство хирургических пациентов, находящихся в больнице, были из групп высокого и среднего риска развития тромбозов вен. Кроме этого, существующие протоколы лечения предписывают профилактику исходя из оценки риска, которая опирается на предоперационные прогнозы, которые могут измениться непредсказуемым образом, например, продолжительность операции, послеоперационная подвижность, инфекции, либо наличие злокачественных новообразований. Антиэмболические чулки эффективны для хирургических пациентов, их применение приводит к сокращению частотности развития послеоперационного ТГВ приблизительно до 11%. Низкомолекулярный гепарин, вводимый в виде подкожных инъекций, немного более эффективен, сокращая частотность развития ТГВ примерно до 9%<sup>3</sup>. При комбинированном применении подкожный гепарин и антиэмболические чулки являются самым практичным и эффективным средством профилактики в хирургии<sup>3,9</sup>. Эффективность, безопасность и переносимость двух данных методов способствовали их большой популярности в хирургической практике. Предполагалось, что НМГ следует давать всем пациентам, подвергаемым хирургическим операциям под общей анестезией, за исключением тех, у кого имелись медицинские противопоказания. Данная политика была принята на вооружение хирургами всех специальностей, хотя ортопеды и нейрохирурги настаивали на применении гепарина к своим пациентам только после операции. Возникал вопрос, какой тип чулок был лучшим для применения в сочетании с НМГ.

До настоящего исследования были доступны только ограниченные свидетельства того, какие преимущества имели антиэмболические чулки полной длины перед гольфами. Целый ряд исследований были посвящены различным маркам чулок на предмет их воздействия на скорость кровотока, переносимости пациентами и эластичности, и только три исследования сравнивали гольфы с полными чулками по их эффективности в профилактике послеоперационных ТГВ<sup>10-12</sup>. Все три исследования проводились по методу случайной выборки, но количество пациентов в каждом случае было маленьким, и ни одно исследование не выявило сколько-нибудь знаменательных различий. Последний обзор литературы по антиэмболическим чулкам подчеркнул некоторые преимущества гольфа перед чулками полной длины, но не представил никаких доказательств их

эффективности в сокращении частотности послеоперационных ТГВ<sup>13</sup>. Международная декларация об общем мнении<sup>3</sup> называет сравнение эффективности применения гольф с эффективностью чулок полной длины для профилактики ТГВ одним из «ключевых вопросов, требующих ответа». Настоящее исследование показало, что антиэмболические чулки полной длины лучше для профилактики послеоперационного ТГВ, чем гольфы того же профиля распределенной компрессии.

Всем пациентам данного исследования вводилась стандартная доза в 20 мг эноксапарина, поскольку это было просто, а предыдущие исследования показали, что увеличение дозы не улучшало профилактический эффект, а напротив увеличивало послеоперационные кровотечения<sup>14</sup>.

Данное исследование наконец обнадежило ортопедических и нейрохирургов, что те глобальные проблемы с кровотечениями, которых они опасались, не возникли. Поскольку с их точки зрения инъекции НМГ за 12 часов до операции могли наряду с уменьшением частотности ТГВ увеличить процент кровотечений. Пациенты, подвергаемые операциям по «рассечению костей» либо операциям на брюшной полости, относятся к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений, и, следовательно, им требуется оптимальная профилактика. В настоящем исследовании нейрохирургические и ортопедические пациенты, получившие только послеоперационные инъекции НМГ, показали самый высокий процент послеоперационного ТГВ, примерно в два раза выше, чем другие хирургические специализации, где НМГ давался до операции. Хирургическое вмешательство инициирует тромбоэмболический процесс, и, следовательно, оптимальным является начинать гепариновую профилактику до операции, хотя необходимы дальнейшие исследования в данной области. Начиная вводить пациенту НМГ вечером за день до операции, врач получает возможность использовать перидуральную или спинномозговую анестезию во время операции.

Комбинированное применение высококачественных чулок полной длины с НМГ у пациентов, подвергаемых хирургической операции, показало возникновение послеоперационного ТГВ у 2% в группе высокого риска и у 0% в группах умеренного и низкого риска. Такой простой и безопасный протокол для профилактики ТГВ, состоящий из НМГ и антиэмболических чулок, может применяться для всех хирургических пациентов. Единообразие больничного протокола дает гарантию того, что профилактика против ТГВ не будет забыта. В случае, если специалист настаивает на переносе сроков инъекций, либо на увеличении дозировки для определенного пациента, это вполне осуществимо. Пациенты с медицинскими противопоказаниями по НМГ либо по чулкам могли бы получать только надлежащую профилактику.

## **Благодарность**

Авторы благодарят компанию Medi UK за предоставление чулок Medi thrombexin® climax™ для данного исследования. Medi UK не принимала участия в накоплении, анализе, либо презентации данных. Авторы хотели бы поблагодарить следующих консультантов за помощь и разрешение набирать пациентов: профессора С.П.Ф. Хьюза (Ортопедия, реконструктивная и травматологическая хирургия), г-на А.Воллиса (Ортопедия, реконструктивная и травматологическая хирургия), г-на Р. Кумбза (Ортопедия, реконструктивная и травматологическая хирургия) и др.

## Литература

1. Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3)CD001484.
2. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3)CD001217.
3. Nicolaides AN, Breddin HK, Fared J., Goldhaber S, Haas S, Hull R et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20: 1—37.
4. George BD, Cook TA, Franklin IJ, Nethercliff J, Galland RB. Protocol violation in deep vein thrombosis prophylaxis. *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80:55—57.
5. Jones DR. Audit of attitudes to and use of postoperative thromboembolic prophylaxis in a regional health authority. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73: 219—221.
6. Stephens PH, Healy MT, Smith M, Jewkes DA. Prophylaxis against thromboembolism in neurosurgical patients: a survey of current practice in the United Kingdom. *Br J Neurosurg* 1995; 9: 159—163.
7. Audet AM, Anderson FA, St John R. The prevention of venous thromboembolism: a statewide evaluation of practices in Massachusetts. *Therapie* 1998; 53: 591-594.
8. Fletcher JP, Koutts J, Ockelford PA. Deep vein thrombosis prophylaxis: a survey of current practice in Australia and New Zealand. *Aust N Z J Surg* 1992; 62: 601-605.
9. Conti S, Daschbach M. Venous thromboembolism prophylaxis; a survey of its use in the United States. *Arch Surg* 1982; 117: 1036—1040.
10. Hui AC, Heras-Palou C, Dunn I, Triffitt PD, Crozier A, Imeson J et al. Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 550—554.
11. Porteus MJL, Nicholson EA, Morris LT, James R, Negus D. Thigh length versus knee length stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1989; 76: 296—297.
12. Williams JT, Palfrey SM. Cost effectiveness and efficacy of below knee against above knee graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Phlebology* 1988; 41: 809-811
13. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86: 992-1004.
14. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750-759.