

А.А. КАСЮК

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ОТ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии

им. Н.Н. Александрова,

Республика Беларусь

В исследование были включены 100 онкологических пациентов, умерших в послеоперационном периоде от тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), верифицированной секционно. Из 100 пациентов антикоагулянты были назначены 64, из них 63 получили низкомолекулярные гепарины.

Применение антикоагулянтов снижает частоту послеоперационных венозных тромботических осложнений, однако не позволяет защитить пациентов от их развития во всех случаях.

*Ключевые слова:* тромбоэмболия лёгочной артерии, антикоагулянтная профилактика, послеоперационный период

100 cancer patients who died in the postoperative period of the pulmonary embolism (PE) verified by autopsy were included in this original research. From the total 100 patients anticoagulants were prescribed for 64, low molecular weight heparins were administered to 63 of them. Prescription of the anticoagulants decreases postoperative venous thrombotic complications rate, but doesn't allows protecting the patients from their development in all cases.

*Keywords:* pulmonary embolism, anticoagulant prevention, postoperative period

### Введение

По мнению ряда авторов, тромботические осложнения являются второй по частоте причиной смерти у онкологических больных. При этом тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) доминируют в структуре этих осложнений, особенно у оперированных пациентов [1, 2]. Другие исследователи полагают, что риск послеоперационного ТГВ у больных со злокачественными новообразованиями в 2–4 раза выше, чем у онкологических пациентов [3, 4].

Частота ТЭЛА в течение 2 недель послеоперационного периода у пациентов, которым не проводилась антитромботическая профилактика, составляет 1–2% [5, 6]. По данным О. Huber et al. [7], частота послеоперационной ТЭЛА среди онкологических пациентов ещё выше и составляет 2,3%.

В ряде исследований изучалось влияние дозы антикоагулянта и длительности введения препарата на частоту тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Так, D. Bergqvist et al. [8] сравнили эффективность и безопасность применения дальтепарина в дозе 5000 МЕ и 2500 МЕ у больных колоректальным раком. Частота тромботических осложнений у больных, получавших 5000 МЕ и 2500 МЕ дальтепарина, оказалась 8,5% и 14,9% ( $p < 0,001$ ), а геморрагических – 4,6% и 3,6% соответственно ( $p = 0,69$ ).

В исследовании ENOXACAN II [9] была изучена частота тромботических осложнений у пациентов, которым операции выполнялись по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости и малого таза. Пациентам вводили эноксапарин 40 мг подкожно однократно в сутки в течение 7 и 28 дней после операции. Вве-

дение эноксапарина в течение 4-х недель после операции привело к статистически значимому снижению частоты развития ТГВ через 1 мес. (4,8% и 12%,  $p = 0,02$ ) и 3 мес. (5,5% и 13,8%,  $p = 0,01$ ) по сравнению с больными, получавшими препарат в течение 7 суток после операции. Все случаи ТГВ были подтверждены венографически. Значимых различий в частоте геморрагических осложнений выявлено не было.

Согласно рекомендациям NCCN 2006 (National Comprehensive Cancer Network) по профилактике и лечению венозного тромбоза [10], антикоагулянты должны применяться на протяжении всего периода госпитализации. Продолжение профилактики после выписки из стационара должно быть рекомендовано оперированным онкологическим пациентам.

Рекомендации ASCO 2007 (American Society of Clinical Oncology) [11]: профилактика должна продолжаться по крайней мере 7–10 суток послеоперационного периода. Пролонгированная профилактика до 4 недель после операции должна быть рассмотрена у пациентов, перенёсших большие операции на органах брюшной полости или малого таза по поводу рака при наличии резидуальной опухоли после операции, ожирении и у пациентов с эпизодом венозного тромбоза в анамнезе.

Рекомендации 8-й конференции ACCP 8 (American College of Chest Physicians) по антитромботической и тромболитической терапии [12]: онкологическим больным, перенёсшим большую операцию, рекомендуется антикоагулянтная профилактика в течение всего периода стационарного лечения и до 28 суток после выписки из стационара.

Таким образом, несмотря на свою актуальность и практическую значимость, проблема эффективной и безопасной антикоагулянтной профилактики далека от полного разрешения. Кроме того, единого

стандарта антикоагулянтной профилактики у оперированных онкологических пациентов в настоящее время не существует.

**Цель исследования:** проанализировать антикоагулянтную профилактику у онкологических пациентов, умерших в послеоперационном периоде от тромбоэмболии лёгочной артерии.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные медицинских карт 100 онкологических пациентов, умерших в послеоперационном периоде от ТЭЛА в клинике Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова за 1992–2009 гг. У всех больных диагноз ТЭЛА был подтверждён на секции.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы «Statistica» 6.0. Для принятия решения о представлении количественных данных изучали соответствие распределения изучаемого параметра нормальному закону распределения. Для этого применялся тест Шапиро–Уилка. Нулевая гипотеза (о соответствии распределения изучаемого параметра нормальному закону распределения) принималась, если вероятность гипотезы составляла более 0,05. В противном случае считалось, что нет достаточных оснований для предположения о нормальности распределения изучаемого параметра, а значение последнего представлялось в виде медианы.

В исследование были включены 63 мужчины и 37 женщин. Возраст варьировал от 42 лет до 81 года (медиана 65 лет).

В анализируемой группе доминировали больные раком лёгкого (27%) и колоректальным раком (20%). Высокой была доля больных раком почки (7%) и желудка (7%).

Таблица 1  
**Распределение онкологических  
 пациентов по стадиям заболевания в  
 анализируемой группе**

Стадия	Число пациентов (%)
I	10 (10,0)
II	27 (27,0)
III	39 (39,0)
IV	17 (17,0)
Не установлена	7 (7,0)
Всего	100 (100,0)

Распределение пациентов в зависимости от стадии болезни приведено в таблице 1.

Сведения о распределении пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли приведены в таблице 2.

Введение антикоагулянта по крайней мере один раз позволяло включить пациента в группу с антикоагулянтной профилактикой.

Должной дозой антикоагулянта считалась доза препарата, рекомендуемая для профилактики тромбоза в соответствии с действующими инструкциями по применению антикоагулянтов, которая составляет для клексана 4000 МЕ, фраксипарина – 5000 МЕ, фраксипарина – 2850 МЕ. Абсолютная фактическая доза антикоагулянта рассчитывалась для каждого пациента как средняя доза препарата, полученного в течение периода антикоагулянтной профилактики.

Удельная доза низкомолекулярного гепарина рассчитывалась как отношение абсолютной дозы антикоагулянта к массе тела пациента.

Периоперационной считалась антикоагулянтная профилактика, при которой препарат вводился в сутки, предшествующие операции, в день операции, в сутки, следующие за днём операции. В качестве 1-х суток послеоперационного периода принимались сутки, следующие за днём операции.

Таблица 2  
**Распределение пациентов в  
 зависимости от локализации  
 первичной опухоли**

Локализация	Число пациентов (%)
Органы грудной полости	36 (36,0)
Органы брюшной полости	22 (22,0)
Органы малого таза	29 (29,0)
Другая	13 (13,0)
Всего	100 (100,0)

### Результаты и обсуждение

Антикоагулянтная профилактика была проведена у 64% пациентов. Сведения об антикоагулянтных препаратах, назначенных пациентам, приведены в таблице 3.

В группе пациентов, получавших антикоагулянты, 98,4% были назначены низкомолекулярные гепарины, 1,6% – нефракционированный гепарин. Выбор антикоагулянта осуществлялся лечащим врачом. При этом в большинстве случаев назначался препарат, который имелся в наличии. Нефракционированный гепарин использовался до начала применения в клинической практике низкомолекулярных гепаринов.

Среди низкомолекулярных гепаринов, назначенных пациентам проанализированной группы, доминировал фраксипарин (54,7%). Реже назначались фраксипарин (25,0%) и клексан (18,7%). Смена антикоагулянта в послеоперационном периоде имела место у 9 пациентов (14,1%).

Таблица 3  
**Антикоагулянты, назначенные  
 пациентам**

Антикоагулянт	Число пациентов	
	Абс. число	%
Фраксипарин	35	54,7
Фраксипарин	16	25,0
Клексан	12	18,7
Нефракционированный гепарин	1	1,6
Всего	64	100,0

Таблица 4

**Должные и фактические дозы низкомолекулярных гепаринов, назначенные пациентам в послеоперационном периоде**

Низкомолекулярный гепарин	Доза препарата (медиана)			
	Абсолютная, МЕ		Удельная, МЕ/кг	
	Фактическая	Должная	Фактическая	Должная
Клексан	4000	4000	54,5	60,9
Фрагмин	2857	5000	42,1	62,7
Фраксипарин	2850	2850	58,5	39,9

Сведения о дозах низкомолекулярных гепаринов, назначенных пациентам в послеоперационном периоде, приведены в таблице 4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что медиана удельной фактической дозы клексана и фрагмина была ниже должной. И лишь в группе пациентов, получавших фраксипарин, фактическая доза антикоагулянта превышала должную. Вместе с тем, это оказалось недостаточным для защиты пациентов от развития летальной ТЭЛА.

С одной стороны, отставание фактической дозы антикоагулянта от должной приводит к снижению эффективности тромбопрофилактики. С другой стороны, повышение дозы вводимого антикоагулянта повышает риск развития геморрагических осложнений.

Медиана длительности послеоперационной антикоагулянтной профилактики в группе больных, получавших клексан, составила 4,5 суток, фрагмин – 4 суток, фраксипарин – 5 суток.

Продолжительность периоперационной антикоагулянтной профилактики варьировала от 1 до 30 суток, послеоперационной – от 0 до 30 суток. При этом медиана длительности периоперационной профилактики составила 5 суток, а послеоперационной – 4 суток.

Таким образом, в анализируемой группе не было антикоагулянтной профилактики у 36% пациентов. Вместе с тем, по современным подходам, антикоагулянтная

профилактика показана всем онкологическим пациентам, подвергающимся «большим операциям», при отсутствии противопоказаний к назначению антикоагулянтов [12]. При этом, термином «большая общехирургическая операция» обозначают операцию на органах брюшной или грудной полости в условиях общей анестезии продолжительностью более 30 мин [13, 14].

В анализируемой группе пациентов медиана длительности послеоперационной антикоагулянтной профилактики составила всего лишь 4 суток, что оказалось недостаточным для группы высокого риска развития тромботических осложнений.

В действующих инструкциях по применению антикоагулянтов введение препаратов в послеоперационном периоде рекомендуют продолжать до полной активизации пациентов, обычно 7–10 суток. Вместе с тем, не указываются четкие критерии полной активизации, ряд пациентов активизируются на 4–5 сутки, а в качестве группы высокого риска развития тромботических осложнений приводятся больные травматолого-ортопедического профиля.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, длительность антикоагулянтной профилактики у пациентов проанализированной группы не соответствовала рекомендуемой в инструкциях по применению антикоагулянтов, а также рекомендациям консенсусов по профилактике венозного тромбоза.

Высокая частота тромбоза осложнений в послеоперационном перио-

де у онкологических больных и ассоциированная с ними летальность требуют совершенствования схем антикоагулянтной профилактики.

Мы полагаем, что для осуществления эффективной антикоагулянтной профилактики важны как доза антикоагулянта, так и длительность его введения в послеоперационном периоде.

### Выводы

1. Низкая эффективность антикоагулянтной профилактики у оперированных онкологических пациентов обусловлена неполным выполнением существующих рекомендаций по тромбпрофилактике.

2. Основными недостатками в проведении антикоагулянтной профилактики явились введение недостаточных доз препаратов (медианы удельной фактической и должной дозы у пациентов для клексана составила 54,5 МЕ/кг и 60,9 МЕ/кг, фрагмина – 42,1 МЕ/кг и 62,7 МЕ/кг соответственно) и недостаточная длительность введения антикоагулянтов в послеоперационном периоде (медиана 4 суток).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Donati, M. B. Cancer and thrombosis: from phlegmasia alba to transgenic mice / M. B. Donati // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 74. – P. 278-281.
2. Outcomes and cost of deep vein thrombosis among patients with cancer / L. S. Elting [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1653-1661.
3. Kakkar, A. K. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients / A. K. Kakkar, R. C. N. Williamson // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – Vol. 25. – P. 239-243.
4. Prandoni, P. Cancer and thromboembolic disease: how important is the risk of thrombosis? / P. Prandoni // *Cancer Treat. Rev.* – 2002. – Vol. 28, N 3. – P. 133-136.
5. Clagett, G. P. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis / G. P. Clagett, J. S. Reisch // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 208. – P. 227-240.
6. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of

subcutaneous heparin / R. Collins [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 1162-1173.

7. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk / O. Huber [et al.] // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 310-313.

8. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients / D. Bergqvist [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 496-501.

9. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer / D. Bergqvist [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 975-980.

10. Khorana, A. A. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: Strategies for Improving VTE Prophylaxis in Hospitalized Cancer Patients / A. A. Khorana // *The Oncologist.* – 2006. – Vol. 12, N 11. – P. 1361-1370.

11. American Society of Clinical Oncology Guidelines: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer / G. H. Lyman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 34. – P. 5490-5505.

12. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / W. H. Geerts [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, N 6. – Suppl. – P. 381-453.

13. Clagett, G. P. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis / G. P. Clagett, J. S. Reish // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 208. – P. 227-240.

14. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery / R. Collins [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 1162-1173.

### Адрес для корреспонденции

223040, Республика Беларусь,  
Минский р-н, п/о Лесной-2,  
Республиканский научно-практический  
центр онкологии и медицинской  
радиологии им. Н.Н. Александрова,  
отдел реконструктивно-восстановительной  
хирургии,  
тел. раб.: +375 17 265-38-21,  
e-mail: Alexander\_on@tut.by,  
Касюк А.А.

Поступила 13.11.2009 г.