

Саакян А.М., Акунц А.Р., Габриелян А.М.,
Асильбекян Г.С.

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Профилактика и лечение тромботических осложнений остается актуальной проблемой хирургического лечения злокачественных опухолей. По различным данным они встречаются в 7,6 - 14,0% случаев [1,2] и в их развитии важное место отводится нарушениям параметров коагуляции, обусловленных как патогенезом самой болезни [3,4], так и спецификой онкологических операций [6]. До настоящего времени, продолжается интенсивный поиск эффективных средств и схем лекарственной коррекции этих состояний [5]. В данном сообщении исследованы возможности гепарина и фраксипарина в деле профилактики тромбообразования у больных перенесших хирургическое лечение опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства.

Ретроспективно изучены данные 591 больного, оперированных с января 2000 года по июнь 2006 года. Из них раком желудка страдали 293 (47,7%) больных, колоректальным раком – 185 (30,1%), раком панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ) – 84 (13,6%), раком пищевода - 31 (5,2%), забрюшинными и тазовыми опухолями - 21 (3,4%). Тромботические осложнения встречались у 31 (5,0%), чаще после рака пищевода (25,8+7,9%) по сравнению с опухолями других локализаций (от 3,2% до 4,8%), хотя разница статистически недостоверна ($P>0,05$).

Таблица 1.

Факторы влияющие на частоту тромботических осложнений

Факторы	Количество больных	Частота осложнений (M+m,P)
Всего	614	31 5,0+0,9%
Возраст:		
1. до 60 лет	241 39,3%	7 2,9+1,1%
2. 60 и более лет	373 60,7%	24 6,4+1,6% P<0,05
Перенесенные заболевания:		
1. нет или патология ЖКТ, уро-гени-тальные, эндокринные	358 58,3%	12 3,4+0,9%
2. прочие	182 29,6%	10 5,5+1,7%
3. легочные,сердечно-сосудистые, почечные, онкологические	74 12,1%	9 12,1+3,8% P<0,05
Сопутствующая патология:		
1. отсутствует	353 57,5%	12 3,4+1,0%
2. прочие	109 17,8%	5 4,6+2,0%
3. легочная, сердечно-сосудистая, тромбофлебит	152 24,7%	14 9,2+2,3% P<0,05
Креатинин (мкмоль/л):		
1. до 100	325 52,6%	12 3,7+1,0%
2. 100-115	45 7,3%	3 6,7+3,7%
3. 116 и более	57 9,3%	9 15,8+4,8% P<0,05
Объем резекции:		
1. не проводились или обширные резекции	177 28,8%	19 10,7+2,3%
2. типичные резекции	391 63,7%	10 2,6+0,8% P<0,05
Длительность операции:		
1. до 3 часов	380 61,9%	10 2,6+0,8%
2. 3 часа и более	210 34,2%	19 9,0+2,0% P<0,05
Распространение процесса на:		
1. регионарные узлы	169 27,5%	2 1,2+0,8%
2. нерегионарные узлы	272 44,2%	13 4,8+1,3% P<0,05

3. отдаленные органы	39	6,4%	7	17,9+6,1%	P<0,05
----------------------	----	------	---	-----------	--------

Однофакторный статистический анализ показал, что на частоту развития тромботических осложнений достоверно влияли возраст больных, характер перенесенных и сопутствующих заболеваний, показатель лимфоцитов, уровень креатинина в плазме, характер хирургического вмешательства, продолжительность операции, распространенность опухолевого процесса (таблица 1). Факторами риска являются возраст 60 лет и более (показатель тромботических осложнений 6,4%), легочная, сердечно-сосудистая, почечная или онкологическая патология в анамнезе (12,1%), сопутствующие легочные, сердечно-сосудистые заболевания или варикозное расширение вен конечностей (9,2%), уровень креатинина – 116 мкмоль/л и более (15,8%), обширные резекции или вмешательства без удаления опухоли (10,7%), продолжительность операции более 3 часов (9,0%), регионарные или отдаленные метастазы (17,9%). Как видно, перечисленные факторы отражают соматическое состояние организма, распространенность опухолевого процесса и особенности хирургического вмешательства.

Ряд факторов выявили клиническую тенденцию, способствуя развитию тромботических осложнений – потеря веса на 6 кг и более (6,2%), частота пульса 100 ударов и более в минуту (8,9%), дисфагия (14,3%) или стеноз желудка (9,7%). В то же время, расширение объема лимфаденэктомии не увеличивало частоту тромбозов и показатели после ограниченных (D1) и расширенных (D2) диссекций лимфатических узлов составили 2,6+1,1% и 4,9+1,3%, соответственно (P>0,05).

У всех больных профилактика послеоперационных тромбозов проводилась по стандартной схеме – ранняя активация больных (с первых суток), применение во время операции и в послеоперационном периоде эластичных бинтов на нижние конечности, терапия антикоагулянтами (гепарин у 507 больных и фраксипарин у 107). Тромботические осложнения развивались преимущественно в первые 4 суток после хирургического вмешательства (26 из 31) и у 17 больных (54,9%), несмотря на проводимую интенсивную антикоагулянтную терапию, имелся летальный исход. В группе больных получавших гепарин осложнения составили 5,7% (у 29 из 507), а при использовании фраксипарин – 1,9% (у 2 из 107, P<0,05, таблица 2), разница статистически достоверна.

Результаты анализа приведенные в таблице 2 показывают, что использование фраксипарина позволяет достоверно снизить частоту тромботических осложнений с 5,7% до 1,9%. Примечательно, что препарат дает возможность избежать развития тромбозов у больных раком пищевода, панкреатодуоденальной зоной, малого таза и забрюшинного пространства, которые особенно неблагоприятны в этом отношении, из-за часто значительного местного распространения опухолевого процесса. Даже при запущенном раке (M1) ни у одного из 21 больного получавших фраксипарин не отмечены тромбэмболические осложнения, в то время как в группе с использованием гепарина они составили 9,1%. Частота этих осложнений достоверно снижалась также у оперированных больных в возрасте 60 лет или старше (2,9+2,0%), с сопутствующими сердечно-сосудистыми, легочными заболеваниями или варикозной болезнью (2,9+2,8%).

Таблица 2.
Распределение тромботических осложнений
в изучаемых группах

Факторы	Группа гепарина		Группа фраксипарина	
	К-во больных	Осложнения	К-во больных	Осложнения
Всего	507	29 (5,7+1,0%)	107	2 (1,9+1,3%)

<i>Диагноз:</i>				
1. Рак пищевода	22	4,3%	8 (36,4+10,3%)	5 4,7%
2. Рак желудка	260	51,2%	12 (4,6+1,3%)	37 34,6%
3. Колоректальный рак	207	40,8%	7 (3,4+1,3%)	47 43,9%
4. Рак ПДЗ	15	3,0%	1 (6,7+6,5%)	6 5,6%
5. Прочие	3	0,7%	1 (33,3+%)	2 1,8%
<i>Стадия по M:</i>				
1. M0	376	74,0%	17 (4,5+1,1%)	86 80,4%
2. M1	131	26,0%	12 (9,1+2,5%)	21 19,6%
<i>Возраст:</i>				
1. до 60 лет	202	40,0%	7 (3,5+1,3%)	39 36,5%
2. 60 лет и более	305	60,0%	22 (7,2+1,5%)	68 63,5%
<i>Сопутствующие болезни:</i>				
1. нет или прочие	389	76,6%	16 (4,1+1,0%)	72 67,3%
2. легочные, сердечно-сосудистые, флебиты	117	23,1%	3 (11,1+2,9%)	35 32,7%
<i>Объем резекции:</i>				
1. паллиативные опреации или комбинированные резекции	153	30,1%	19 (12,4+ 2,7%)	23 21,5%
2. типичные резекции	333	65,7%	8 (2,4+0,8%)	84 78,5%
<i>Длительность операции:</i>				
1. до 3 часов	303	59,8%	9 (3,0+1,0%)	77 72,0%
2. 3 часа и более	180	35,5%	18 (10,0+2,2%)	30 28,0%

Применение препарата позволяет исключать развитие тромбозов у больных с комбинированными резекциями или с паллиативными вмешательствами без удаления опухоли, в то время как в этой группе при использовании Гепарина показатель осложнений составил 12,4%. Наконец применение Фраксипарина статистически значимо снижало показатель осложнений у больных с продолжительностью операции более 3 часов (3,3% против 10,0%, P<0,05).

У 38 больных Фраксипарин применялся не по общепринятой схеме (0,3 в день в течение 7-10 дней), а в течение первых трех суток вводился по обычной схеме, затем в зависимости от данных коагулограммы лечение, или продолжалось до выписки (7-8 дней), или отменялось. Отметим, что ни у одного из этих больных тромботических осложнений не наблюдалось, что указывает на возможность нестандартного подхода в выборе схемы послеоперационной антикоагулянтной терапии у онкологических больных.

Таким образом, группу риска в отношении тромботических осложнений после полостных онкологических операций составляют больные в возрасте 60 лет и старше, с перенесенными заболеваниями дыхательной или сердечно-сосудистой системы, почек, сосудов нижних конечностей, с распространенным (местным или отдаленным) опухолевым процессом, высоким уровнем креатинина (116мкмоль\л и более), с паллиативными или травматичными комбинированными вмешательствами, продолжительностью операции более 3 часов и поражением нерегиональных лимфатических узлов и/или с отдаленными метастазами. Фраксипарин снижает частоту тромботических осложнений до 1,9% и позволяет успешно проводить хирургическое лечение у больных из группы риска. Его применение с динамическим мониторингом показателей коагулограммы позволяет снизить продолжительность применения до 3 суток, без повышения опасности тромботических сложнений, как непосредственно после операции так и в ближайшем послеоперационном периоде.

*Отделение общей хирургии МЦ Канакер-Зейтун,
кафедра онкологии ЕрМУ*

Ամփոփում

Աշխատանքում ուսումնասիրվել են թրոմբումբուլիկ բարդությունների զարգացմանը նպաստող գործոնները և ֆրաքսիպարինե պրեպարատի հնարավորությունները դրանց պրոֆիլակտիկայում: Տարեց հասակը, կրած և ուղեկցող մի շարք հիվանդությունները, կրեատինինի մակարդակը- 116 մկմոլ/լ և ավել, պահատիվ կամ ծավալուն արմատական միջամտությունները, 3 ժամից ավել վիրահատության տևողությունը, ռեզիստանալ կամ հեռավոր մետաստազները հանդիսանում են ռիսկի գործոններ թրոմբումբուլիկ բարդությունների զարգացման մեջ: Ֆրաքսիպարինի կիրառումը թույլ է տվել իջեցնել այդ բարդությունների հաճախականությունը մինչև 1,9+1,3%՝ համեմատած 5,7+1,0%-ի հետ, որը վիճակագրորեն ստույգ ցածր է ($p<0,005$): Պրեպարատը հանդիսանում է էֆեկտիվ միջոց օնկոլոգիական հիվանդների մոտ հետվիրահատական թրոմբումբուլիկ բարդությունների պրոֆիլակտիկայում:

Summary

Sahakyan A.M., Akunts A.R., Gabrielyan A.M., Asilbekyan G.S.

The prophylaxis of thrombotic complications for oncologic patients

During the work the contributing factors of thromboembolic disorders and the potentials of preparation “fraxiparin” are studied in their prophylaxis. The elderly age, the row of transferring and concomitant diseases, the level of creatinine 116 mcmol/L and more, palliative or extensive interventions, the duration of the operation more than 3 hours, regional or distant metastasis are risk factors in the development of thromboembolic disorders. The use of fraxiparin allows to lower the frequency of these complications to 1,9+1,3%, compared to 5,7+1,0% , which is significantly low ($P<0,05$). The preparation is an effective agent in the prophylaxis of postoperative complications for oncologic patients.

Լիտերատուրա

1. Haas S. [Future potential indications for an oral thrombin inhibitor] Hamostaseologie. 2002 Aug;22(3):36-43. Institut fur Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, Technische Universitat Munchen, Germany.
2. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, Barni S. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Crit Rev Oncol Hematol. 2006 Sep;59(3):194-204. Epub 2006 Jul 11. Division of Medical Oncology, Azienda Ospedaliera Treviglio-Caravaggio, Treviglio-Caravaggio Hospital P.le Ospedale 1, 24047 Treviglio, Bergamo, Italy.
3. Andtbacka RH, Babiera G, Singletary SE, Hunt KK, Meric-Bernstam F, Feig BW, Ames FC, Ross MI, Dejesus Y, Kuerer HM. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. Ann Surg. 2006 Jan;243(1):96-101. Department of Surgical Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA.
4. Falanga A. Thrombophilia in cancer. Semin Thromb Hemost. 2005 Feb; 31 (1): 104-10. Hematology-Oncology Department, Ospedali Riuniti Bergamo, Bergamo.
5. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A Systematic Review of Deep Venous Thrombosis Prophylaxis in Cancer Patients: Implications for Improving Quality. Ann Surg Oncol. 2006 Nov 10. UCLA Department of Surgery, David Geffen School of Medicine at University of California, 10833 Le Conte Avenue, 72-215 CHS, Box 956904, Los Angeles, CA, USA.
6. von Depka Prondzinski M. [Blood coagulation disorders in oncological patients] Internist (Berl). 2005 Jan;46(1):48-55. Abteilung Hamatologie, Hamostaseologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover.