



ОРИГИНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Профилактика венозного тромбоза с использованием низкомолекулярного гепарина в бариатрической хирургии: проспективное, рандомизированное поисковое исследование по оценке двух доз парнапарина (исследование BAFLUX)

Давид Имберти · Эдуардо Балдини · Маттео Джиорджи Пьерфранчески · Альберто Николони · Конкетто Картелли · Марко Де Паоли · Марчелло Бони · Эсмеральда Филиппуччи · Стефано Кариани · Джорджио Боттани

Опубликовано онлайн: 27 октября 2013 года

© Автор(ы) 2013 год. Эта статья опубликована в открытом доступе на сайте Springerlink.com

Краткое содержание

Предпосылки Оптимальная дозы низкомолекулярного гепарина (LMWH) для профилактики венозного тромбоза (VTE) после бариатрической хирургии остается противоречивой. Целью данного мультицентрового, немаскированного, поискового исследования было оценить эффективность и безопасность двух различных доз LMWH парнапарина, введенного пациентам после операции по коррекции веса.

Методы Пациенты рандомизировались для получения 4250 МЕ (международная единица)/сутки (группа А) или 6400 МЕ/сутки (группа В) парнапарина подкожно в течение 7-11 суток. Двухсторонне цветное доплеровское ультразвуковое исследование нижних конечностей было выполнено до операции и в конце периода лечения. Первичным исходом эффективности был сводный асимптоматический и симптоматический тромбоз глубоких вен, симптоматическая тромбоэмболия легочной артерии и смерть от любой причины в ходе лечения. Первичным конечным показателем безопасности было обильное и клинически значимое необильное кровотечение.

Результаты Всего 258 пациентов подверглись рандомизации; 8 субъектов исследования были исключены после анализа безопасности. Сто тридцать один пациент [106 женщин; средний возраст 40,3 года (стандартное отклонение (SD) \pm 9,6); средний индекс массы тела (ИМТ) 44,6 кг/м² (SD \pm 5,4)] были распределены в группу А и 119 пациентов [93 женщины; средний возраст 41,5 года (стандартное отклонение (SD) \pm 9,9); средний индекс массы тела (ИМТ) 44,2 кг/м² (SD \pm 5,4)] были распределены в группу В. Уровень первичного исхода эффективности составил 1,5% (два случая; 95% доверительный

Полный список исследователей BAFLUX представлен в Приложении

Д. Имберти (автор для корреспонденции)
Центр тромбоза, Отделение внутренней медицины, Больница
Пьяченца, Виа Тавема 49, 29100 Пьяченца, Италия
Электронная почта: d.imberti@ausl.pc.it

Э. Балдини
Dipartimento di Chirurgia, U.O. Chirurgia Generale, Пьяченца,
Италия

М. Д. Пьерфранчески
Dipartimento di Emergenza, Ospedale G. Da Saliceto, Пьяченца,
Италия

А. Николони
Centro Emostasi e Trombosi, Medicina I, Azienda Ospedaliera
S. Maria Nuova, Регион Эмилия, Италия

К. Картелли
Chirurgia Generale II, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Регион
Эмилия, Италия

М. Де Паоли
Chirurgia Generale, Ospedale Galliera, Генуя, Италия

М. Бони
Chirurgia Generale, Фолиньо, Италия

Э. Филиппуччи
U.O. Angiologia, Ospedale San Giovanni Battista, Фолиньо,
Перуджа, Италия

С. Кариани
Centro Studi Obesità Patologica, Chirurgia Generale III,
Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Болонья, Италия

Д. Боттани
Dipartimento di Chirurgia Generale, Ospedale Civile Mortara,
Павия, Италия

интервал (ДИ) 0,2-6,0%) в группе А, в сравнении с 0,8% (один случай, 95% ДИ 0,4-5,3%) в группе В ($p = ns$). Сводная встречаемость обильного кровотечения и клинически значимого необильного кровотечения составила 6,1% (восемь случаев, 95% ДИ 2,9-12,1%) в группе А и 5,0% (шесть случаев; 95% ДИ 2,1-11,1%) в группе В ($p = ns$).

Выводы Доза парнапарина 4250 МЕ/сутки выглядит подходящей для профилактики VTE у пациентов, подвергающихся бариатрической хирургии.

Ключевые слова Венозный тромбоз · Профилактика · Парнапарин · Бариатрическая хирургия · Ожирение

Введение

Недавние исследования продемонстрировали, что венозный тромбоз (VTE), включая тромбоз глубоких вен (DVT) и тромбоэмболию легочной артерии (PE), является значимым и частым осложнением после бариатрической хирургии [1-3]. Сообщенные уровни послеоперационного DVT и/или PE находятся в диапазоне от 1 до 15%, несмотря на профилактику [4-6], и около 50% смертей, случающихся у бариатрических пациентов, происходят по причине летальной PE [7]. Поэтому, предотвращение VTE является решающим в этих клинических условиях, для периоперационной тромбопрофилактики используются различные схемы низкомолекулярного гепарина (LMWH) [8-14]. Тем не менее, отсутствуют четкие руководства, касающиеся оптимальной дозировки LMWH для профилактики VTE у пациентов, страдающих ожирением [2, 15, 16]. Например, Плейнс и коллеги предположили, что LMWH следует использовать профилактически в фиксированной дозе, вне зависимости от корректировок по индексу массы тела (ИМТ) [17], в то время, как другие работы продемонстрировали лучшую эффективность с использованием более высокой дозы лекарственного вещества у пациентов с ожирением [8, 18]. Исследования, оценивающие дозировку LMWH на основе массы тела, ограничены, а критерии для корректировки у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) и пациентов с тяжелым ожирением (ИМТ >50 кг/м²) остаются противоречивыми [19]. В частности, принимая, что внутрисосудистый объем не имеет линейной взаимосвязи с массой тела [20-22], возможно, что применение дозирования на основе массы тела у пациентов с ожирением может привести к передозировке; с другой стороны, применение фиксированной тромбопрофилактической дозы может привести к лечению недостаточной дозой, в то время, как безопасность и эффективность фиксированной промежуточной дозы надлежащим образом не исследована.

Поэтому, мы выполнили поисковое, рандомизированное, контролируемое, немаскированное исследование, оценивающее эффективность и безопасность фиксированной профилактической дозы парнапарина (4250 МЕ/сутки) и фиксированной промежуточной дозы парнапарина (6400 МЕ/сутки) у пациентов с ожирением, подвергающихся бариатрической хирургии. Четыре тысячи двести пятьдесят международных единиц в сутки парнапарина являются рекомендуемой дозой для профилактики VTE при общей хирургии с высоким риском [23], в то время, как 6400 МЕ/сутки слегка выше 25% увеличения стандартной профилактической дозы, предложенной на согласительной конференции Американской коллегии врачей-специалистов в области заболеваний грудной клетки для пациентов с тяжелым ожирением, которая была доступна на момент планирования исследования [15].

Материалы и методы

Популяция пациентов

Приемлемыми для включения были последовательные пациенты, страдающие ожирением, в возрасте >18 лет с ИМТ >36 кг/м², у которых было запланировано открытое и лапароскопическое первичное или ревизионное бариатрическое хирургическое лечение под общим наркозом в шести итальянских центрах. Критерии исключения были следующими: наличие заболевания печени (острый и хронический гепатит, цирроз, аминотрансферазы >3 раза верхнего уровня нормы); заболевание почек (уровни креатинина >1,2 мг/дл); число тромбоцитов <100000/мм³; анамнез DVT/PE в последние 6 месяцев; врожденные/приобретенные расстройства коагуляции; сопутствующая антикоагулянтная/антитромбоцитарная терапия по причине других факторов риска; известная гиперчувствительность к гепарину и производным; беременность; предшествующая гепарин-индуцированная тромбоцитопения; активная пептическая язва или известная ангиодисплазия ободочной кишки, тяжелая неконтролируемая гипертензия (систолическое артериальное давление \geq 200 мм рт.ст., диастолическое \geq 110 мм рт.ст.); предшествующий геморрагический инсульт, недавнее хирургическое вмешательство на мозге (<3 месяцев до рандомизации), недавнее обильное кровотечение (<3 месяцев до рандомизации), несоблюдение режима исследования, отказ в даче информированного согласия; и участие в другом клиническом исследовании в течение последних 4 недель или в ходе текущего исследования.

Исследование было одобрено местными этическими комитетами и у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было проведено согласно Европейским руководствам по Надлежащей клинической практике.

План исследования

BAFLUX является проспективным, рандомизированным, открытым, поисковым, контролируемым мультицентровым национальным исследованием. Рандомизация была сбалансирована по полу и ИМТ (\leq 45 и >45 кг/м²). Использовался централизованный блок-сбалансированный план рандомизации, стратифицированный по центру, полу и ИМТ. Приемлемые пациенты были рандомизированы для получения 4250 МЕ/сутки (группа А) или 6400 МЕ/сутки (группа В) подкожной формы парнапарина («Альфа Вассерманн», Болонья, Италия), начиная периоперационно за 12 часов, вторая доза спустя 24 часа и в любом случае не менее, чем через 6 часов после закрытия операционной раны после того, как был достигнут надлежащий гемостаз. Последующие инъекции выполнялись один раз в сутки в течение 9 ± 2 суток. В случае, когда пациент был выписан до завершения лечения, лечения завершалось на дому.

Пациентам рекомендовалось использовать компрессионные чулки разной степени плотности и интермиттирующую пневматическую компрессию; настоятельно рекомендовались ранние прогулки.

Визит 1 был запланирован на момент включения пациента, визит 2 – в конце периода назначения лекарственного препарата (сутки 9 ± 2), и визит 3 и визит 4 – через 1 и 3 месяца периода наблюдения, соответственно. Обязательное двухстороннее цветное доплеровское ультразвуковое исследование вен нижних конечностей было выполнено у каждого пациента перед оперативным вмешательством и в течение 24 часов окончания периода лечения (9 ± 2 сутки).

На визите 1 и 2 были выполнены следующие анализы крови: протромбиновое время (РТ), активированное частичное тромбопластиновое время (аРТТ), фибриноген, креатинин, аминотрансферазы, уровень гемоглобина, уровни глюкозы, диурез и число тромбоцитов. Беременность исключалась у пациенток-женщин фертильного возраста с использованием теста Гравиндекс.

Первичным конечным показателем эффективности была комбинация следующих явлений VTE, развивающихся в течение $9(\pm 2)$ суток: определение симптоматического DVT с помощью цветного доплеровского ультразвукового сканирования, выполненного в конце

лечения (сутки 7-11), приступ симптоматического DVT и/или симптоматической легочной эмболии (PE) (летальной либо нет) в ходе периода лечения (с инструментальным подтверждением) и смерть по любой причине. Вторичные показатели эффективности включают каждое из вышеназванных явлений тромбоза, развивающихся отдельно: все DVT, все проксимальные DVT, все изолированные дистальные DVT, нелетальные и летальные PE. В дополнение, симптоматические DVT и PE, зарегистрированные в ходе периода наблюдения являлись вторичными конечными показателями. Первичным конечным показателем безопасности была комбинация обильного кровотечения и клинически значимого необильного кровотечения, зарегистрированная между первым назначением лекарственного вещества вплоть до 2 суток после последней инъекции. Обильное кровотечение определяется, как летальное кровотечение, кровотечение из жизненно-важных органов (внутричерепное, внутримозговое, ретроперитонеальное, внутрисуставное, перикардальное, внутриглазное); кровотечение в области послеоперационной раны, требующее повторной операции; и кровотечение, ассоциированное со снижением Hb не менее, чем на 2 г/дл или требующее трансфузии не менее 2 единиц эритроцитарной массы/цельной крови. Кровотечение считалось клинически значимым, если оно было выраженным, однако не соответствовало другим критериям обильного кровотечения. Вторичными конечными показателями безопасности являются встречаемость нежелательных явлений и тромбоцитопения. Тромбоцитопения определялась, как 50% снижение числа тромбоцитов или менее 100000/мм³. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (HIT) диагностировалась согласно комбинации вероятности наличия заболевания до проведения теста (шкала 4T) и лабораторных анализов, демонстрирующих комплексы антител анти-гепарин-PF4 [24].

После включения в исследование BAFLUX в течение периода лечения сообщался любой признак или симптом, предполагающий VTE или кровотечение. В случае клинического подозрения на DVT или PE требовалось объективное визуализационное исследование для подтверждения диагноза (для DVT: компрессионная ультрасонография, цветное доплеровское ультразвуковое исследование, компьютерная томография, венография; для PE: перфузионное сканирование легких, соотнесенное с рентгенографией грудной клетки, вентиляционное/перфузионное сканирование, компьютерная томография, ангиография). В случае кровотечения должны были выполняться общий анализ крови, PT, aPTT и фибриноген, в то время, как регистрировались любые другие диагностические и терапевтические измерения, которые исследователь считал надлежащими (например, радиологическое исследование, эндоскопия и т.д.). Центральный комитет, чьи члены не были вовлечены в набор пациентов и не имели никакой информации, касающейся пациентов (т.е., распределение по исследовательским группам, факторы риска VTE или кровотечения) на основе клинических отчетов или выписных эпикризов, высланных центрами, выносил решение по результатам всех предполагаемых явлений исхода. В случае смерти пациента регистрировались дата и причина.

Ультразвуковое исследование

Использовались линейный ультразвуковой датчик 7,5-10 МГц и конвексный датчик 3,5-5 МГц. Исследование выполнялось у пациента в положении лежа на спине для исследования сегментов бедренной вены и в положении сидя для изучения сегментов подколенной, большеберцовой, малоберцовой вен и мышечных вен голени. Все венозные сегменты нижних конечностей от паха до пяточной кости оценивались с помощью цветного доплеровского ультразвукового сканирования и компрессионного маневра. Направление венозного тока определялось с использованием спектрального и цветного доплеровского сканирования. Исследование изучало следующие венозные сегменты: бедренной, разветвленный сегмент глубокой бедренной, подколенной, задней и передней большеберцовой, малоберцовой вен и мышечных вен голени. Невозможность компрессии

сосуда, наличие гипозоногенного рисунка, отсутствие спонтанного и фазного тока при дыхании, и отсутствие увеличения тока в ходе дистальной компрессии исследуемого сосуда интерпретировались в качестве положительных признаков DVT нижних конечностей. Цветное доплеровское ультразвуковое исследование выполнялось специалистами, которым не была известна доза парнапарина, даваемого пациентам.

Статистический анализ

Так как это было поисковое исследование, то формального расчета размера выборки не выполнялось. В ходе этой исследовательской фазы было посчитано достаточным включить не менее 100 пациентов в группу (200 пациентов в сумме). Демографические и клинические данные объединены с использованием таблиц частот или центральной тенденции, и дисперсионных таблиц, с использованием наиболее соответствующих показателей для действительного распределения индивидуальных переменных (рассмотрены среднее, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения). С целью оценки различий между группами в случае номинальных переменных применялся критерий согласия Пирсона χ -квадрат, в то время, как для непрерывного типа переменных мы использовали критерий Стьюдента для независимых выборок с целью анализа пре/постлечебных дисперсий в пределах одной группы; значения $p < 0,05$ считались значимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием статистического пакета SPSS, версия программного обеспечения 15.0.

Результаты

В период с апреля 2004 года по февраль 2012 в это исследование были включены 258 пациентов, страдающих ожирением (ИМТ >36), прооперированных с целью коррекции лишнего веса. Восемь субъектов исследования не подвергались оценке в анализе безопасности по следующим причинам: отказ дачи информированного согласия [1], отказ от оперативного вмешательства [4] и несоответствие критериям включения [3]. Из 250 пациентов, подвергшихся оценке, 51 были мужчинами и 199 женщинами в возрасте от 18 до 64 лет, среднее $40,9 \text{ SD} \pm 9,7$ лет, ИМТ в диапазоне 36,1–64,1 и среднее $44,4 \text{ SD} \pm 5,4$ кг/м².

Исходные характеристики пациентов сообщаются в Таблице 1, в то время, как факторы риска VTE и сопутствующего заболевания приведены в Таблице 2; между двумя группами не было обнаружено статистически значимых различий. После рандомизации 131 пациент получил 4250 МЕ парнапарина/сутки (группа А) и 119 пациентов получили 6400 МЕ парнапарина/сутки (группа В); эластичные чулки использовались у 224 пациентов (89,6%), интермиттирующая пневматическая компрессия у 155 пациентов (62,0%), ранние прогулки у 241 пациента (96,4%) и электрическая стимуляция у 3 пациентов (Таблица 3).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и бариатрические процедуры в лечебных группах

	Группа А n=131 (%)	Группа В n=119 (%)	Все пациенты n=250 (%)	Значение p
Пол				
Женщины	106 (80,9)	93 (78,2)	199 (79,6)	ns ^b
Мужчины	25 (19,1)	26 (21,8)	51 (20,4)	
Возраст (годы) ^a	40,3 ± 9,6 (18–64)	41,5 ± 9,9 (18–63)	40,9 ± 9,7 (18–64)	ns ^c
Женщины	40,6 ± 8,9	42,1 ± 9,7	41,3 ± 9,3	
Мужчины	39,3 ± 12,0	39,2 ± 10,4	39,3 ± 11,1	

	Группа А n=131 (%)	Группа В n=119 (%)	Все пациенты n=250 (%)	Значение р
ИМТ (кг/м ²) ^a	44,6 ± 5,4 (36,1-58,8)	44,2 ± 5,4 (36,2-64,1)	44,4 ± 5,4 (36,1-64,1)	ns ^b
Операция				
Лапароскопический обходной желудочный анастомоз	85 (64,9)	84 (70,6)	169 (67,6)	
Лапароскопический бандаж желудка	12 (9,2)	9 (7,6)	21 (8,4)	
Билиопанкреатическое шунтирование	15 (11,5)	9 (7,6)	24 (9,6)	
Вертикальная гастропластика	1 (0,8)	-	1 (0,4)	
Лапароскопическая рукавная резекция желудка	11 (8,4)	11 (9,2)	22 (8,8)	
Другие	7 (5,3)	6 (5,0)	13 (5,2)	
Время операции (минуты, среднее ± SD)	176 ± 69	187 ± 60	181 ± 64	ns ^b

^aСреднее ± SD (мин-макс)

^bКритерий χ^2

^cКритерий Стьюдента для независимых выборок

ns = not submitted = не представлено

Таблица 2. Факторы риска VTE и сопутствующая патология

	Группа А Парнапарин 4250 МЕ (n=131)	Группа В Парнапарин 6400 МЕ (n=119)	Все пациенты (n=250)
Варикозные вены, оперативное вмешательство по поводу варикозных вен	7 (5,3%)	12 (10,1%)	19 (7,6%)
Предшествующий тромбоз глубоких вен	1	-	1 (0,4%)
Предшествующая тромбоэмболия легочной артерии	-	-	-
Большое оперативное вмешательство в последние 3 месяца	-	-	-
Предшествующая иммобилизация >7 суток за последний месяц	-	-	-
Предшествующий инфаркт миокарда	1	1	2 (0,8%)
Предшествующий инсульт	1	-	1 (0,4%)
Курение	29 (22,1%)	32 (26,9%)	61 (24,4%)
Сердечная недостаточность	-	4 (3,4%)	4 (1,6%)
Дыхательная недостаточность	10 (7,6%)	16 (13,4%)	26 (10,4%)
Паралич	-	-	-
Замещение прогестина контрацептивная терапия	или 10 (7,6%)	7 (5,9%)	17 (6,8%)
Другие факторы риска	6 (4,6%)	2 (1,7%)	8 (3,2%)
Сахарный диабет	14 (10,7%)	20 (16,8%)	34 (13,6%)
Артериальная гипертензия	48 (36,6%)	44 (37,0%)	92 (36,8%)
Ишемическая кардиомиопатия	2 (1,5%)	2 (1,7%)	4 (1,6%)
Ревматические заболевания	27 (20,6%)	32 (26,9%)	59 (23,6%)

	Группа А Парнапарин 4250 МЕ (n=131)	Группа В Парнапарин 6400 МЕ (n=119)	Все пациенты (n=250)
Хроническая обструктивная болезнь легких	16 (12,2%)	20 (16,8%)	36 (14,4%)
Болезнь периферических артерий	-	3 (2,5%)	3 (1,2%)
Хроническая печеночная недостаточность	2 (1,5%)	6 (5,0%)	8 (3,2%)
Почечная недостаточность	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Другие заболевания	5 (3,8%)	8 (6,7%)	13 (5,2%)

Две группы не имеют значимых отличий в отношении частоты факторов риска и встречаемости сопутствующих заболеваний (критерий χ^2 , T =ns)

Таблица 3. Тип и длительность профилактики

	Группа А Парнапарин 4250 МЕ (n=131)	Группа В Парнапарин 6400 МЕ (n=119)	Все пациенты (n=250)
Общая длительность профилактики низкомолекулярным гепарином (в сутках) ^a	14,1 ± 2,4 (1-15)	14,0 ± 2,5 (2-15)	14,1 ± 2,4 (1-15)
Мышечная электростимуляция в ходе операции ^b	1	2	3
Интермиттирующая пневматическая компрессия (IPC) ^b	79 (60,3%)	76 (63,9%)	155 (62,0%)
Эластические чулки (ES) ^b	116 (88,5%)	108 (90,8%)	224 (89,6%)
Ранние прогулки (ED) ^b	126 (96,2%)	115 (96,6%)	241 (96,4%)
Только гепарин	2 (1,5%)	2 (1,7%)	4 (1,6%)
Гепарин + IPC	-	-	-
Гепарин + ES	3 (2,3%)	2 (1,7%)	5 (2,0%)
Гепарин + ED	10 (7,6%)	6 (5,0%)	16 (6,4%)
Гепарин + IPC + ED	3 (2,3%)	3 (2,5%)	6 (2,4%)
Гепарин + ES + ED	37 (28,2%)	32 (26,9%)	69 (27,6%)
Гепарин + IPC + ES + ED	76 (58,0%)	74 (62,2%)	150 (60,0%)

^aкритерий Стьюдента для независимых выборок = ns

^bкритерий χ^2 =ns

Бариатрические процедуры в лечебных группах описываются в Таблице 1. Предоперационно, ни один из пациентов не демонстрировал нарушенных результатов при цветном доплеровском ультразвуковом исследовании.

В ходе периода лечения имело место два (1,5%; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2–6,0%) осложнения VTE в группе А (которые состояли из одной нелетальной PE и одного асимптоматического дистального DVT) и одно осложнение VTE (0,8%; 95% ДИ 0,4–5,3%) в группе В (которое состояло из одного симптоматического проксимального DVT) (критерий, χ^2 , p =ns). В ходе периода наблюдения после выписки из больницы не развилось других тромботических осложнений. Восемь пациентов в группе А (6,1%; 95% ДИ, 2,9–12,1%) и шесть пациентов в группе В (5%; 95% ДИ, 2,1–11,1%) имели обильное или клинически значимое необильное кровотечение (критерий, χ^2 , p =ns). Число случаев обильного или необычного кровотечения насчитывало до 7 (4,6%) и 7 (7,3%), соответственно, у пациентов с ИМТ ≤ 45 и >45 кг/м² (критерий χ^2 , p =ns). Таблица 4

демонстрирует результаты с использованием критериев множественного сравнения между нежелательными явлениями, типом оперативного вмешательства и лечебными группами. Малое количество явлений не позволяет проведение многофакторного анализа.

Между двумя группами не было обнаружено статистически значимых различий в отношении встречаемости нежелательных явлений (Таблица 4); в каждой группе имел место один случай тромбоцитопении, случаи НИТ отсутствовали. В ходе лечения и периода наблюдения ни одного пациента не умерло.

Таблица 4. Встречаемость кровотечения и нежелательных явлений

	Группа А Парнапарин 4250 МЕ (n=131)	Группа В Парнапарин 6400 МЕ (n=119)	Все пациенты (n=250)
Обильное или клинически значимое кровотечение	8/131 (6,1%)	6/119 (5%)	14/250 (5,6%)
Обходной желудочный анастомоз	7/85 (8,2%)	4/84 (4,8%)	11/169 (6,5%)
Другие оперативные вмешательства	1/46 (2,2%)	2/35 (5,7%)	3,81 (3,7%)
Трансфузии (пациенты)	4	3	7
Число единиц крови интраоперационно, 1 единица	1	-	1
Число единиц крови постоперационно, 1 единица	1	2	3
2 единицы	2	1	3
3 единицы	-	-	-
4 единицы	1	-	1
Тромбоцитопения	1	1	2

Обсуждение

Подходящая профилактическая дозировка антикоагулянта для профилактики VTE у пациентов, подвергающихся бариатрическому хирургическому вмешательству, все еще является предметом споров [2].

В этом исследовании мы сравнили эффективность и безопасность двух различных фиксированных дозировок парнапарина у 258 пациентов. Результаты нашего рандомизированного, поискового, исследования предполагают, что стандартная профилактическая доза парнапарина (4250 МЕ/сутки; группа А) является такой же эффективной, как и более высокая промежуточная доза (6400 МЕ/сутки; группа В), с аналогичной частотой кровотечений. В ходе периода лечения частота первичного конечного показателя эффективности (совокупность симптоматического и асимптоматического DVT, PE и смерти по любой причине) составляла 1,5% в группе А, в сравнении с 0,8% в группе В (критерий χ^2 , $p = ns$). Первичный исход безопасности обильного и клинически значимого необильного кровотечения наблюдался у 6,1% пациентов в группе А и у 5% пациентов в группе В, соответственно, уровень нежелательных явлений является схожим в двух группах лечения. Наши наблюдения согласуются с таковыми в других исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность LMWH при бариатрическом оперативном вмешательстве, в которых уровни VTE составляли от 0,1 до 1,1% и соответствующие уровни осложнений в виде кровотечения составляли от 1,8 до 5,9% [8-11, 14, 18, 25]. Низкая встречаемость тромботических явлений, зарегистрированная в нашем исследовании, и недостаток

корреляции с дозой преимущественно связан с высоким уровнем пациентов, получающих механическую профилактику в дополнение к фармакологической профилактике (89,6% эластические чулки, 96,4% ранние прогулки и 62% интермиттирующая пневматическая компрессия, соответственно).

Наши результаты добавляют интересную информацию об оптимальной антикоагуляционной дозе для профилактики VTE после операции, так как очень малое количество исследований сравнивало различные дозы гепарина в этих клинических условиях. Шолтен оценил безопасность и эффективность двух различных доз эноксапарина (30 мг два раза в сутки, группа I; 40 мг два раза в сутки, группа II) в нерандомизированном исследовании, включающем 481 пациента, подвергающихся первичному и ревизионному бариатрическому оперативному вмешательству [8]. В сумме, в группе I было 5,4% явлений VTE и 0,6% в группе II, со схожей встречаемостью осложнений в виде кровотечения; в заключение, эноксапарин 40 мг два раза в сутки снижал тромботические осложнения, в сравнении с эноксапарином 30 мг, без увеличения риска кровотечения. Калфарентзос рандомизировал 60 последовательных пациентов, подвергающихся шунтированию желудка с гастроэюноанастомозом по Ру, для получения 5700 или 9500 МЕ надропарина [9]. Меньшая доза не повышала риск послеоперационного тромбоза, в то время, как параметры коагуляции были схожими для обеих доз во всех послеоперационных анализах, включая 3- и 6-месячный период наблюдения. Что важно, в группе 5700 отсутствовали явления кровотечения, в сравнении с двумя при более высокой дозе, предполагая, что для профилактики VTE у бариатрических хирургических пациентов следует рассматривать более низкую дозу. В проспективном открытом исследовании 223 пациента, подвергающихся шунтированию желудка с гастроэюноанастомозом по Ру, были распределены для получения эноксапарина 40 мг (ИМТ ≤ 50 кг/м²; n=124) или 60 мг (ИМТ > 50 кг/м², n=99) каждые 12 часов в течение госпитализации и однократно суточно в течение 10 суток после выписки [18]. Уровни анти-Ха мониторировались в серии, корректировки дозы были выполнены для результатов за пределами целевого профилактического диапазона (0,2-0,4 МЕ/мл) после третьей дозы. У одного пациента развилась нелетальная VTE (0,45%) и четыре пациента требовали трансфузии по причине обильного кровотечения (1,79%).

Наши результаты также согласуются с таковыми, сообщенными в трех недавно опубликованных исследованиях по фармакодинамической активности LMWH у бариатрических пациентов [26-28]. В исследовании 66 пациентов, подвергающихся оперативному вмешательству по причине тяжелого ожирения, Шмберти и коллеги продемонстрировали, что фиксированная профилактическая доза парнапарина (4250 МЕ/сутки) была способна достигнуть профилактических уровней анти-Ха у 98,3% пациентов, в то время, как более высокая дозировка (6400 МЕ/сутки) у 62,3% пациентов была ассоциирована с избыточными уровнями анти-Ха [26]. Форестьеры и сотрудники продемонстрировали на малой серии десяти пациентов с тяжелым ожирением (ИМТ > 50 кг/м²), что дозы парнапарина 4250 и 6400 МЕ/сутки могут обеспечить эффективную профилактику VTE в периоперационном периоде; авторы рассуждают, что более высокие дозы, которые могут быть ассоциированы с более высокими уровнями осложнений в виде кровотечения, могут не предоставлять реального улучшения эффективности [27]. В нерандомизированном исследовании, выполненном Симоне и коллегами, пациенты, подвергающиеся лапароскопической операции, получали эноксапарин 40 или 60 мг каждые 12 часов [28]. В группе 40 мг не наблюдалось супратерапевтических концентраций анти-Ха, в то время, как 57% уровней третьей дозы в группе 60 мг были супратерапевтическими.

Наши результаты указывают, что стандартной профилактической дозы парнапарина может быть достаточно для профилактики VTE при бариатрическом оперативном вмешательстве, предполагая, что нет необходимости в более высоких дозах в этих клинических условиях. Этот результат согласуется с результатами двух исследования,

оценивающих терапевтические дозы дальтепарина [29] и профилактические дозы надропарина [30] или эноксапарина [31] у пациентов с ожирением, и противоречит результатам других исследований [8, 32], которые предполагали необходимость корректировки дозировки LMWH согласно массе тела.

Это исследование имеет некоторые ограничения. Во первых, из-за малого объема выборки результаты нашего исследования должны интерпретироваться с осторожностью; любые выводы не могут быть сделаны окончательно и являются лишь гипотезообразующими. Тем не менее, это, насколько нам известно, крупнейшее рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее две различные дозировки LMWH при бариатрическом оперативном вмешательстве, которое было когда-либо опубликовано; более того, практические сложности, ассоциированные с нахождением подходящих пациентов в этих клинических условиях, делают наши результаты, хоть ограниченными и предварительными, но представляющими особый интерес. Более того, крупномасштабное клиническое исследование по доказательству отсутствия превосходства препарата активного контроля над исследуемым препаратом представляется сложно осуществимым из-за очень большого размера выборки; используя результаты нашего поискового исследования и рассматривая явления VTE (с уровнем явления в двух группах 1,5% и пределом отсутствия превосходства 0,7%) в качестве исходов первичной эффективности, рассчитанный размер выборки составляет 3729 пациентов в группе (альфа =0,05 и сила 80%), и если мы примем в качестве первичного исхода совокупность встречаемости обильного кровотечения и клинически значимого необильного кровотечения (с уровнем явления 6,1% и пределом отсутствия превосходства 1,1%, альфа =0,05 и сила 80%), то размер выборки даже больше (5754 пациента в группе). Второе, так как наше исследование имеет открытый дизайн, то существуют возможная рандомизация и диагностическая систематическая ошибка. С целью снижения этой вероятности использовался централизованный блок-сбалансированный план рандомизации, стратифицированный по центру, полу и ИМТ. Более того, цветное доплеровское ультразвуковое исследование выполнялось специалистами, которым не была известна доза парнапарина, даваемого пациентам, и по всем предполагаемым явлениям исхода решение выносилось центральным комитетом, чьи члены не имели никакой информации, касающейся пациентов. Третье, применение цветного доплеровского ультразвукового сканирования для определения асимптоматического DVT у пациентов с ожирением является спорным, принимая во внимание его низкую чувствительность [33, 34]. С другой стороны, флебографическое исследование не было оправданным и для максимально возможного улучшения точности обследований использовалась каждая попытка при обследовании пациента, например, компрессионный маневр, и цветное и спектральное доплеровское исследование, все это повторялось при необходимости. Четвертое, длительность исследования была незначительно увеличенной, так как в трех центрах набор происходил медленнее, чем ожидалось, и был остановлен в других трех центрах в результате истечения срока годности исследуемого лекарственного вещества.

В заключение, наше поисковое исследование предполагает, что доза парнапарина 4250 МЕ/сутки представляется соответствующей для профилактики осложнений VTE у пациентов, подвергающихся оперативному вмешательству по причине ожирения. Теперь, в крупных рандомизированных клинических исследованиях следует теоретически сформировать окончательное обоснование для применения парнапарина 4250 МЕ/сутки для профилактики VTE при бариатрическом оперативном вмешательстве в ежедневной практике, даже в том случае, если эти исследования будут нелегко осуществимы (и возможно даже неосуществимы) в связи с очень большим размером выборки.

Благодарности Исследователи желают поблагодарить «Альфа Вассерманн» Италия за предоставление лекарственных веществ и договора страхования, и за поддержку этого исследования с помощью неограниченного образовательного гранта. Мы благодарим за

помощь Патрицио Феррари, директора по научным операциям «Альфа-Вассерманн», за техническую поддержку.

Спонсор не имел роли в плане и проведении исследования, управлении, анализе, интерпретации данных и препаратов, обзоре или одобрении рукописи.

Конфликт интересов Давид Имберти, Эдуардо Балдини, Маттео Джорджи Пьерфранчески, Альберто Николини, Конкетто Картелли, Марко Де Паоли, Марчелло Бони, Эсмеральда Филиппуччи, Стефано Кариани и Джорджио Боттани заявляют, что они не имеют конфликтов интересов для оглашения.

Открытый доступ Эта статья распространяется по условиям лицензии Creative Commons Attribution, которая допускает любое использование, распространение и воспроизведение в любых средах массовой информации, при условии указания оригинальных авторов и источника.

Участвующие исследователи и исследовательские центры

Координатор исследования:

Имберти Давид, Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Medicina, Ospedale G. Da Saliceto, Пьяченца, Италия

Исследователи:

- Балдини Эдуардо, Роберта Разелли, Франческа Каттадори, U.O. Chirurgia Generale— Dipartimento di Chirurgia; Imberti Davide, Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Medicina; Giorgi Pierfranceschi Matteo, Dipartimento di Emergenza; Ospedale G. Da Saliceto, Пьяченца (167 пациентов)
- Силинггарди Мауро, Николини Альберто, Centro Emostasi e Trombosi, Medicina I, Della Valle Edoardo, Benassi Rossella, Cartelli Concetto, Chirurgia Generale II, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Регион Эмилия (24 пациента)
- Де Паоли Марко, Chirurgia Generale, Ospedale Galliera, Генуя (23 пациента)
- Мариани Энрико, Бони Марчелло, Chirurgia Generale, Flamini Flaminio Otello, Filippucci Esmeralda U.O. Angiologia, Ospedale San Giovanni Battista, Фолиньо (Перуджа) (14 пациентов)
- Амента Энрико, Кариани Стефано, Гуерра Мануела, Centro Studi Obesità Patologica, Chirurgia Generale III, Policlinico Sant’Orsola Malpighi, Болонья (12 пациентов)
- Боттани Джорджио, Занарди Альберто, Ospedale Civile, Dipartimento di Chirurgia Generale, Mortara (Павия) (11 пациентов)

Список литературы

1. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med.* 2007;356(21):2176–83. Review. PubMed PMID: 17522401.
2. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e227S–77S. Erratum in: *Chest.* 2012 May;141(5):1369. PubMed PMID: 22315263; PubMed Central PMCID: PMC3278061.
3. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683–93.
4. Prystowsky JB, Morasch MD, Eskandari MK, et al. Prospective analysis of the incidence of deep venous thrombosis in bariatric surgery patients. *Surgery.* 2005;138(4):759–63. Discussion 763–5. PubMed PMID: 16269306.

5. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, et al. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(12):1645–55. Review. PubMed PMID: 17217642.
6. Stroh C, Birk D, Flade-Kuthe R, et al. Evidence of thromboembolism prophylaxis in bariatric surgery—results of a quality assurance trial in bariatric surgery in Germany from 2005 to 2007 and review of the literature. *Obes Surg.* 2009;19(7):928–36.
7. Gonzalez QH, Tishler DS, Plata-Munoz JJ, et al. Incidence of clinically evident deep venous thrombosis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc.* 2004;18(7):1082–4. PubMed PMID: 15156394.
8. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002;12(1):19–24. PubMed PMID: 11868291.
9. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg.* 2001;11(6):670–6. PubMed PMID: 11775562.
10. Hamad GG, Choban PS. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg.* 2005;15(10):1368–74. PubMed PMID: 16354513.
11. Kothari SN, Lambert PJ, Mathiason MA. Best Poster Award. A comparison of thromboembolic and bleeding events following laparoscopic gastric bypass in patients treated with prophylactic regimens of unfractionated heparin or enoxaparin. *Am J Surg.* 2007;194(6):709–11. PubMed PMID: 18005758.
12. Raftopoulos I, Martindale C, Cronin A, et al. The effect of extended post-discharge chemical thromboprophylaxis on venous thromboembolism rates after bariatric surgery: a prospective comparison trial. *Surg Endosc.* 2008;22(11):2384–91. PubMed PMID: 18622558.
13. Magee CJ, Barry J, Javed S, et al. Extended thromboprophylaxis reduces incidence of postoperative venous thromboembolism in laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(3):322–5. PubMed PMID: 20510295.
14. Cotter SA, Cantrell W, Fisher B, et al. Efficacy of venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2005;15(9):1316–20. PubMed PMID: 16259895.
15. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):188S–203S. PubMed PMID: 15383472.
16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133 (6 Suppl):381S–453S. PubMed PMID: 18574271.
17. Planès A, Samama MM, Lensing AW, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement—comparison between two lowmolecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost.* 1999;81(1):22–5. PubMed PMID: 10348714.
18. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(5):625–31. PubMed PMID: 18261965.
19. Simoneau MD, Vachon A, Picard F. Effect of prophylactic dalteparin on anti-factor Xa levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2010;20(4):487–91. PubMed PMID: 18931882.
20. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29(2):233–40. PubMed PMID: 19902146.
21. Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, et al. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. *Obes Surg.* 2008;18(2):162–6. PubMed PMID: 18165884.

22. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(3):308–18. PubMed PMID: 12235452.
23. McKeage K, Keating GM. Parnaparin: a review of its use in the management of venous thromboembolism, chronic venous disease and other vascular disorders. *Drugs.* 2008;68(1):105–22. PubMed PMID: 18081375.
24. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e495S–530S. doi:10.1378/ chest.11-2303. PubMed PMID: 22315270; PubMed Central PMCID: PMC3278058.
25. Becattini C, Agnelli G, Manina G, et al. Venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery for morbid obesity: clinical burden and prevention. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):108–15. PubMed PMID: 22014482.
26. Imberti D, Legnani C, Baldini E, et al. Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX study). *Thromb Res.* 2009;124(6):667–71. PubMed PMID: 19482341.
27. Forestieri P, Quarto G, De Caterina M, et al. Prophylaxis of thromboembolism in bariatric surgery with parnaparin. *Obes Surg.* 2007;17(12):1558–62. PubMed PMID: 18004632.
28. Simone EP, Madan AK, Tichansky DS, et al. Comparison of two lowmolecular- weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2008;22(11):2392–5. PubMed PMID: 18594915.
29. Wilson SJ, Wilbur K, Burton E, et al. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis.* 2001;31(1):42–8. PubMed PMID: 11408748.
30. Heizmann M, Baerlocher GM, Steinmann F, et al. Anti-Xa activity in obese patients after double standard dose of nadroparin for prophylaxis. *Thromb Res.* 2002;106(4–5):179–81. PubMed PMID: 12297122.
31. Brasileiro AL, Miranda Jr F, Ettinger JE, et al. Incidence of lower limbs deep vein thrombosis after open and laparoscopic gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg.* 2008;18(1):52–7. PubMed PMID: 18080727.
32. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, et al. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(2):107–12. PubMed PMID: 2174783.
33. Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med.* 1998;128(8):663–77. Erratum in: *Ann Intern Med* 1998 Sep 1;129(5):425. PubMed PMID: 9537941.
34. Kearon C. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis in postoperative patients. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(1):3–8. PubMed PMID: 11288945.