

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2021.2.111>

Ю. Л. Журавков<sup>1</sup>, А. А. Королева<sup>2</sup>, Д. В. Ковалева<sup>3</sup>, А. Ю. Журавкова<sup>1</sup>

## ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУО «БелМАПО»<sup>2</sup>,  
УЗ «БСМП г. Минск»<sup>3</sup>

*Ожирение связано с повышенным риском венозной тромбоземболии (ВТЭ) в том числе в периоперационном периоде бариатрических операций. В данном обзоре обсуждается эффективность различных способов периоперационной профилактики ВТЭ.*

**Ключевые слова:** венозная тромбоземблия, профилактика, бариатрические операции, ожирение.

Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva, D. V. Kovaleva, A. Y. Zhuravkova

## PERIOPERATIVE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIA IN OBESE PATIENTS

*Obesity is associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE), including during the perioperative period of bariatric surgery. The effectiveness of various methods of perioperative prevention of VTE is discussed in this review.*

**Key words:** venous thromboembolia, prevention, bariatric surgery, obesity.

Ожирение связано с повышенным риском венозной тромбоземболии (ВТЭ) [1], в том числе в периоперационном периоде бариатрических операций. По оценкам Froehling et al. [2], а также Steele et al. [3] частота ВТЭ после бариатрических операций варьирует от 0,3 до 3,3%. Кроме того, было показано, что частота ВТЭ после малых бариатрических вмешательств, таких как лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, была значительно ниже (0,8%), чем после лапароскопического шунтирования желудка (2,7%) или открытого шунтирования желудка (3,3%,  $P < 0,01$ ) [3]. Открытые бариатрические операции имели более высокий риск ВТЭ, чем лапароскопические [4].

Согласно обзору Bartlett et al., опубликованном в 2015 году, профилактика ВТЭ

у пациентов с ожирением, проходящих через бариатрические операции, может быть разделена на три типа: 1) механическая профилактика: включая интермиттирующую пневматическую компрессию (ИПК) и компрессионные чулки с градуированной компрессией; 2) фармакологическая профилактика: антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины (НМГ) и нефракционированный гепарин (НФГ)); 3) кава-фильтры [5].

### Механическая профилактика

В литературе были найдены два исследования, в которых была проанализирована профилактика ВТЭ у пациентов с ожирением в бариатрической хирургии с использованием ИПК. В проспективном исследовании Gagner et al. [6] сравнивали две группы па-

циентов: с совместным применением ИПК и антикоагулянтов (НФГ или НМГ), и с использованием только лишь ИПК. Меньше случаев ВТЭ (0,47 против 0,25%,  $P = 0,53$ ) и более низкая смертность (0,35 против 0,25%,  $P = 0,76$ ) наблюдалась в группе чистой ИПК, чем в группе комбинированной профилактики, но незначительно. В другом проспективном исследовании Frantzides et al. сравнивали те же две группы пациентов: (ИПК и фармакологическая профилактика (НМГ) против чистого ИПК), но во второй группе был добавлен НМГ, если у пациентов с ожирением был более высокий риск ВТЭ (ВТЭ в анамнезе и гиперкоагуляция). Во второй группе было меньше случаев ВТЭ (2,7% против 0,48%), послеоперационного кровотечения (4,8% против 0,4%) и смертности (0,12% против 0%) [7].

#### **Фармакологическая профилактика**

Два проспективных исследования Birkenmeier [8] и Kothari [9] сравнивали эффективность различных антикоагулянтов. Первое из этих исследований показало, что частота ВТЭ была значительно ниже у пациентов в группах, получавших НМГ до и после операции (0,25%,  $P < 0,001$ ) и НФГ предоперационно / НМГ послеоперационно (0,29%,  $P = 0,03$ ), чем в группе с чистой гепаринпрофилактикой (0,68%). Сочетание НФГ / НМГ (0,22%,  $P = 0,006$ ) и применение только НМГ (0,21%,  $P < 0,001$ ) были одинаково эффективны у пациентов с низким риском ВТЭ, тогда как для пациентов с высоким риском ВТЭ применение только НМГ (1,46%,  $P = 0,10$ ) оказалось более эффективным, чем комбинация НФГ / НМГ (2,36%,  $P = 0,90$ ). Существенных различий в частоте кровотечения среди групп не было [8, 9].

Результаты исследования Kothari [9], сравнивавшего эффективность эноксапарина и гепарина, отличались от вышесказанного. В обеих группах не было случаев ТГВ. В группе гепарина была одна легочная эмбо-

лия. Однако четырнадцать пациентов (5,9%) в группе эноксапарина отметились послеоперационными кровотечениями по сравнению с только тремя кровотечениями (1,3%) в группе с простым гепарином ( $P < 0,01$ ). Таким образом, гепарин превосходил эноксапарин вследствие меньшего числа осложнений.

Недавнее проспективное двойное слепое РКИ от Steele [10] сравнивало до- и послеоперационный эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки с послеоперационным фондапаринуксом 5 мг 1 раз в сутки у 177 пациентов, подвергшихся бариатрической операции. Уровни анти-Ха были в пределах целевого диапазона у 32% и 74% пациентов, которые получали эноксапарин и фондапаринукс соответственно. ТГВ был обнаружен у двух пациентов в каждой группе, все бессимптомные. Частота кровотечений составляла 5,1% с эноксапарином и 3% с фондапаринуксом. Это методологически обоснованное РКИ показало, что применение фондапаринукса может представлять собой достойную альтернативу эноксапарину в бариатрической хирургии [10].

#### **Оптимальная доза НМГ**

Проспективное рандомизированное экспериментальное исследование Imberti et al. [11] и еще одно рандомизированное контрольное исследование Kalfarentzos et al. [12] сравнивали две разные дозы НМГ для пациентов с низким риском ВТЭ. Imberti не обнаружил существенных различий, связанных с дозами НМГ между парнапарином 4250 и 6400 МЕ 1 раз в сутки. Заключение этого исследования состояло в том, что малые дозы НМГ приемлемы для предотвращения ВТЭ. Аналогичные результаты были опубликованы Kalfarentzos в РКИ, сравнивающим две разные дозы надропарина. Кроме того, при применении более высоких доз надропарина наблюдалась большая частота послеоперационного кровотечения (0% против 6,7%) [12].

Проспективное наблюдательное когортное исследование Scholten [13] сравнивало две разные дозы эноксапарина (30 мг и 40 мг) 2 раза в сутки у пациентов с высоким риском ВТЭ. Компрессия нижних конечностей использовалась в обеих группах. Результаты были лучше при использовании более высокой дозы эноксапарина без какого-либо увеличения риска кровотечения (ВТЭ 0,6 против 5,4%,  $P = 0,01$ , незначительное кровотечение 0,26 против 1,1%). Однако длительность введения эноксапарина не было стандартной, поэтому значимость исследования невысока.

В проспективном когортном исследовании Borkgren-Okonek [15] сравнивали две разные группы пациентов с ожирением: с низким риском ВТЭ, получавших эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки, и с высоким риском ВТЭ, получавшим эноксапарин 60 мг 2 раза в сутки. Частота ВТЭ была сходна в обеих группах (0,8 против 0%), но послеоперационное кровотечение было выше в группе с низкой дозой (3,2% против 1%). Таким образом, высокая доза НМГ была эффективной для пациентов с ожирением и высоким риском ВТЭ без увеличения риска послеоперационного кровотечения. Подобные результаты были опубликованы и в других исследованиях [16].

В проспективном исследовании Simone [18], проспективном рандомизированном исследовании Freeman [19] и других [17] измеряли концентрации фактора Ха (анти-Ха) у пациентов, получавших периоперационно разные дозы эноксапарина: 40 мг и 60 мг. В эти исследования были включены пациенты с ожирением и высоким риском ВТЭ (возраст > 70 лет, сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, предшествующая ВТЭ, рак, инсульт, сепсис или иммобилизация  $\geq 3$  дня). Результаты были лучше у пациентов, получавших 60 мг эноксапарина. Концентрации Anti-Ха были значительно выше в группе эноксапарина 60 мг, чем в группе 40 мг после третьей инъекции [18, 19].

### **Длительность послеоперационной профилактики (использование антикоагулянтов после выписки).**

В проспективном исследовании Raftopoulos [20] пришли к выводу, что профилактические антикоагулянты хорошо переносятся пациентами с ожирением в период после выписки (в течение 10–15 дней) с уменьшением частоты ВТЭ и без увеличения частоты кровотечений. К сходным выводам пришли авторы и ряда других проспективных [21] и ретроспективных [22] исследований.

### **Кава-фильтры.**

Проблемой применения кава-фильтров у пациентов с ожирением, проходящих бариатрические хирургические вмешательства, в ретро- и проспективных исследованиях занимались многие исследователи [23–25]. Однако данные по безопасности и эффективности использования кава-фильтров у данной группы пациентов весьма неоднородны. Отсутствие РКИ высокого качества не позволило предложить какие-либо рекомендации.

### **Профилактика ВТЭ у пациентов с ожирением, подвергающихся небариатрическим операциям.**

В ретроспективном исследовании Wang [26] сравнивали две разные дозы антикоагулянтов: стандартная доза гепарина (7500 МЕ ежедневно) или эноксапарин (40 мг в день) по сравнению с более высокой дозой гепарина (7500 МЕ 3 раза в день) или эноксапарина (40 мг 2 раза в день). Были проанализированы все виды хирургических вмешательств. Частота ВТЭ у пациентов с ИМТ менее 40 кг/м<sup>2</sup> была одинаковой (1,54 против 1,88%) у тех, кто получал стандартные и высокие дозы антикоагулянтов. Частота ВТЭ у пациентов с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> была значительно ниже (0,77 против 1,48%,  $P < 0,05$ ) у пациентов, получавших высокодозную тромбопрофилактику. Частота послеоперационных кровотечений не увеличивалась в группах пациентов с высокой дозой гепарина и эноксапарина (8,44% против 7,18%,  $P \geq 0,15$ ). В обзорах ли-

тературы Vandiver и Ihaddadene приводятся схожие результаты [27, 28].

**На основании вышеизложенных данных рекомендовано:**

1. Для пациентов с ожирением, перенесших бариатрические хирургические операции:
  - отдавать предпочтение лапароскопическим вмешательствам, как имеющим более низкий риск ВТЭ, чем открытые операции;
  - использовать только антикоагулянты или ИПК для пациентов с ожирением и низким риском ВТЭ во время и после бариатрических процедур (класс 2С);
  - использовать антикоагулянты и ИПК совместно для пациентов с ожирением и высоким риском ВТЭ (возраст > 55 лет, ИМТ > 55 кг/м<sup>2</sup>, анамнез ВТЭ, болезни вен, апноэ сна, гиперкоагуляция или легочная гипертензия) во время и после бариатрических операций (класс 1С);
  - использовать НМГ как более предпочтительные по сравнению с НФГ (класс 1С);
  - использовать более низкую дозу НМГ (от 3000 до 4000 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки

подкожно) в зависимости от ИМТ как приемлемую для пациентов с ожирением и более низким риском ВТЭ (класс 2В);

- использовать более высокую дозу НМГ (от 4000 до 6000 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки подкожно) в качестве приемлемой для пациентов с ожирением и более высоким риском ВТЭ (класс 2В);

- проводить продленную профилактику для пациентов с высоким риском ВТЭ в период после выписки в течение 10–15 дней (класс 1С).

2. Для пациентов с ожирением, перенесших небариатрические хирургические операции:

- применять в хирургии с показаниями к профилактике ВТЭ более высокую профилактическую дозу НМГ (от 3000 до 4000 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки подкожно) для пациентов с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> (класс 2С);

- для получения дополнительных и общих рекомендаций следует обращаться к разделу «Профилактика ВТЭ для пациентов с ожирением в бариатрической хирургии».

### Литература

1. Fontaine GV, Vigil E, Wohlt PD, et al. Venous thromboembolism in critically ill medical patients receiving chemoprophylaxis: a focus on obesity and other risk factors / *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2016. – V. 22. – P. 265–273.
2. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity / *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2010. – V. 8. – P. 1711–1721.
3. Froehling DA, Daniels PR, Mauck KF, et al. Incidence of venous thromboembolism after bariatric surgery: a population-based cohort study / *Obes Surg.* – 2013. – V. 23. – P. 1874–1879.
4. Steele KE, Schweitzer MA, Prokopowicz G, et al. The long-term risk of venous thromboembolism following bariatric surgery / *Obes. Surg.* – 2011. – V. 21. – P. 1371–1376.
5. Bartlett MA, Mauck KF, Daniels PR. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery / *Vasc Health Risk Manag.* – 2015. – V. 11. – P. 461–477.
6. Gagner M, Selzer F, Belle SH, et al. Adding chemoprophylaxis to sequential compression might not reduce risk of venous thromboembolism in bariatric sur-

gery patients / *Surg Obes Relat Dis.* – 2012. – V. 8. – P. 663–670.

7. Frantzides CT, Welle SN, Ruff TM, Frantzides AT. Routine anticoagulation for venous thromboembolism prevention following laparoscopic gastric bypass / *JLS.* – 2012. – V. 16. – P. 33–37.

8. Birkmeyer NJ, Finks JF, Carlin AM, et al. Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism following bariatric surgery / *Arch Surg.* – 2012. – V. 147. – P. 994–998.

9. 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. – V. 194. – P. 709–711.

10. Steele KE. The EFFORT trial: preoperative enoxaparin versus postoperative fondaparinux for thromboprophylaxis in bariatric surgical patients: a randomized double-blind pilot trial / *Surg Obes Relat Dis.* – 2015. – V. 11. – P. 672–683.

11. Imberti D, Baldini E, Pierfranceschi MG, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospec-



tive, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study) / *Obes Surg.* – 2014. – V. 24. – P. 284–291.

12. 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. – V. 11. – P. 670–676.

13. 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. – V. 12. – P. 19–24.

14. 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. – V. 15. – P. 1368–1374.

15. 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. – V. 4. – P. 625–631.

16. Woo HD, Kim YJ. Prevention of venous thromboembolism with enoxaparin in bariatric surgery / *J Korean Surg Soc.* – 2013. – V. 84. – P. 298–303.

17. Shelkrot M, Miraka J, Perez ME. Appropriate enoxaparin dose for venous thromboembolism prophylaxis in patients with extreme obesity / *Hosp Pharm.* – 2014. – V. 49. – P. 740–747.

18. Simone EP, Madan AK, Tichansky DS, et al. Comparison of two low-molecular-weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery / *Surg Endosc.* – 2008. – V. 22. – P. 2392–2395.

19. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target antifactor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity / *Am J Hematol.* – 2012. – V. 87. – P. 740–743.

20. Raftopoulos I, Martindale C. The effect of extended postdischarge chemical thromboprophylaxis on venous thromboembolism rates after bariatric surgery: a prospective comparison trial / *Surg Endosc.* – 2008. – V. 22. – P. 2384–2391.

21. Cossu ML, Pilo L, Piseddu G, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery / *Chir Ital.* – 2007. – V. 59. – P. 331–335.

22. Heffline MS. Preventing vascular complications after gastric bypass / *J Vasc Nurs.* – 2006. – V. 24:50–54.

23. Ojo P, Asiyabola B, Valin E. Post discharge prophylactic anticoagulation in gastric bypass patient-how safe? / *Obes Surg.* – 2008. – V. 18. – P. 791–796.

24. Li W, Gorecki P, Semaan E, et al. Concurrent prophylactic placement of inferior vena cava filter in gastric bypass and adjustable banding operations in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database / *J Vasc Surg.* – 2012. – V. 55. – P. 1690–1695.

25. Overby DW, Kohn GP, Cahan MA, et al. Risk-group targeted inferior vena cava filter placement in gastric bypass patients / *Obes Surg.* – 2009. – V. 19. – P. 451–455.

26. Rowland SP, Dharmarajah B, Moore HM, et al. Inferior vena cava filters for prevention of venous thromboembolism in obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review / *Ann Surg.* – 2015. – V. 261. – P. 35–45.

27. Wang TF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients / *Thromb Haemost.* – 2014. – V. 111. – P. 88–93.

28. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations / *J Thromb Thrombolysis.* – 2016. – V. 41. – P. 475–481.

29. Ihaddadene R, Carrier M. The use of anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in obese patients: implications for safety / *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – V. 15. – P. 65–74.

Поступила 21.01.2021 г.