

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616-005.6-08:615.273.53

К.А. Апарцин^{1,2}, А.В. Выбиванцева²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ ПРЕПАРАТОМ ПРАДАКСА В СРАВНЕНИИ С НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ГЕПАРИНАМИ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

¹ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (Иркутск)² Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Представлен ретроспективный анализ результатов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у 98 пациентов. Профилактические мероприятия включали применение фармакологических средств. Пациентов разделили на 2 группы: первая основная принимала препарат Прадакса (34 больных) в дозе 220 мг 1 р/сут. в течение от 2 до 25 дней, профилактика начинала проводиться на следующий день после операции (61,78 %); вторая контрольная группа пациентов получали препарат Клексан (64 больных) в дозе 40 мг 1 р/сут. от 2 до 22 дней, профилактика начинала проводиться на следующий день после операции (92,2 %). В результате исследования было установлено, что нулевая гипотеза не нашла подтверждения в связи с малым количеством исходов в виде венозной тромбоэмболии и осложнений, а также вследствие разнородности сформированных групп по факторам риска венозной тромбоэмболии, характеру и продолжительности операции, предоперационной и послеоперационной тромбопрофилактики. Выявлены недостатки ретроспективного анализа медицинских карт. Необходима тщательная стратификация пациентов и детальная оценка венозной тромбоэмболии с помощью методов диагностического изображения, не использовавшихся в данной работе.

Ключевые слова: клинические исследования, тромбоэмболия, эндопротезирование

EVALUATION OF THROMBOSIS PREVENTION BY PRADAXA PREPARATION COMPARED TO LOW-MOLECULAR HEPARINS IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

К.А. Apartsin^{1,2}, А.В. Vibivantseva²¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

There's a retrospective analysis of thrombosis prevention in 98 patients. Prevention measures included application of medicinal means. The patients were divided in 2 groups: the patients of the first (main) group were given Pradaxa preparation (34 persons) in a dose 220 mg once per day during the period from 2 to 25 days, the prevention was started the next day after the surgery (61.78 %); the second (control) group was given Clexane (64 patients) in a dose 40 mg once per day during the period from 2 to 22 days, the prevention procedures were started the next day after the surgery (92.2 %). The investigation established that the zero hypotheses has got no ground due to low number of outcomes of venous thrombosis and complications, and also due to different character of formed groups according the risk factors of venous thrombosis, character and duration of the surgery, pre- and postoperative thrombosis prevention measures. The failures of retrospective analysis of medical charts were revealed. The conclusion is that thorough stratification of patients and detailed evaluation of cases of venous thrombosis is needed and it should be done with the use of method diagnostic imaging which were not used in this investigation.

Key words: clinical trials, thromboembolism, joint replacement

В настоящее время отмечается рост числа оперативных вмешательств эндопротезирования крупных суставов и совершенствование технологий металлоостеосинтеза бедра. Ежегодно в мире выполняется более 1500000 подобных операций, что составляет от 75 до 80 % всех операций многих ортопедических клиник, но с увеличением количества оперативных вмешательств растет число венозных тромбоэмболических осложнений. На фоне общего снижения операционной летальности тромбоз глубоких вен нижних конечностей и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) становятся доминирующими послеопера-

ционными осложнениями и представляют серьезную проблему современного здравоохранения. Ежегодно тромбоз глубоких вен и ТЭЛА диагностируют у 100 – 160 человек на 100 тыс. населения, около 30 % из них погибают в ближайший месяц, еще у 20 % больных в течение последующих двух лет развивается рецидив заболевания [1].

Если больной переживает острый эпизод ТЭЛА, ему угрожает развитие тяжелой хронической гипертензии малого круга кровообращения с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. Распространенный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза в долгосрочной пер-

спективе ведет к формированию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью вплоть до развития трофических язв, что существенно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов.

Многие клиницисты недооценивают эту опасность, поскольку для послеоперационного тромбоза глубоких вен характерно скрытое (бессимптомное) течение. В целом ряде случаев ТЭЛА развивается после выписки из стационара. Все это создает иллюзию относительно низкой частоты тромбоэмболических осложнений. Вместе с тем они являются одной из главных причин послеоперационной летальности (5% после общехирургических и 24% после ортопедических вмешательств), часто приводят к инвалидизации пациентов, существенно повышают стоимость лечения, требуют дополнительных расходов на реабилитацию и уход.

Экономические затраты на диагностику и лечение венозных тромбоэмболических осложнений значительны и имеют стойкую тенденцию к увеличению во всем мире. Кроме того, к ним необходимо приплюсовать материальные и моральные потери от длительного и не всегда успешного лечения хронической венозной недостаточности и постэмболической легочной гипертензии, инвалидизации больных, значительного снижения их социальной активности и уровня качества жизни. Классическое утверждение о том, что любую болезнь легче предупредить, чем лечить, в полной мере относится к венозным тромбозам, учитывая их широкое распространение, возможные тяжелые осложнения, серьезные последствия, экономическую и социальную значимость. Между тем эта аксиома пока не стала руководством к действию для всех врачей по отношению к венозным тромбоэмболическим осложнениям.

Многочисленные клинические исследования показали, что опасность венозных тромбоэмболических осложнений особенно велика у пациентов: в послеоперационном периоде, с травматическими повреждениями костей и суставов, соблюдающих постельный режим, с висцеральными злокачественными новообразованиями, принимающих гормональные препараты, содержащие эстрогены, с генетически обусловленными тромбофилиями, беременных (особенно в III триместре) и рожениц.

В свою очередь, на вероятность развития венозного тромбоза в каждой из групп влияют многие факторы: возраст старше 45 лет, приобретенные тромбофилические состояния различного генеза, паралич нижних конечностей, длительную иммобилизацию больного (более 4 дней до операции), гнойную инфекцию, сахарный диабет, ожирение, сердечную или легочную недостаточность II и выше стадии. У оперированных больных огромное значение имеют длительность хирургического вмешательства, его объем и травматичность, локальное сдавление сосудов, вид анестезии, степень ограничения подвижности пациента в послеоперационном периоде.

В Российской Федерации ежегодно производят свыше 8 миллионов операций, что дает возможность представить, насколько велика совокупность больных, подвергающихся опасности венозных тромбоэмболических осложнений в связи с хирургическим вмешательством, таким образом можно сделать вывод о необходимости профилактики у всех пациентов.

Продолжительное время нефракционный гепарин (НФГ) и антагонисты витамина К были единственными доступными в клинической практике антикоагулянтами. НФГ ингибирует факторы IIa (тромбин), Xa и в меньшей степени IXa, XIa и XIIa, в то время как антагонисты витамина К снижают активность факторов II (протромбина), VII, IX, X. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) действует более селективно, чем НФГ, однако ингибирует как фактор Xa, так и тромбин.

Несмотря на свою эффективность, эти препараты имеют серьезные ограничения к применению. У антагонистов витамина К крайне узкое терапевтическое окно и непредсказуемый эффект, поэтому пациенты, принимающие эти препараты, нуждаются в постоянном лабораторном контроле эффективности проводимой терапии и ее безопасности.

По данным Всемирного ортопедического регистра, в среднем эпизод венозной тромбоэмболии после тотального эндопротезирования коленного сустава развивается через 9,7 дня, а после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава — через 21,5 дня после операции [6].

В соответствии рекомендациями АССР (2008), продолжительность проведения тромбопрофилактики после любых серьезных ортопедических операций должна составлять минимум 10 дней. После протезирования тазобедренного сустава длительность ее целесообразно увеличить до 35 дней [6].

Учитывая продолжительность тромбопрофилактики, необходимость приема препарата как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, оптимальным способом профилактики должен быть препарат перорального приема, воздействующий только на один фактор свертываемости, с широким терапевтическим окном, низким риском кровотечений и отсутствием необходимости в постоянном лабораторном контроле. В нашей стране в сентябре 2009 г. был зарегистрирован предназначенный для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после ортопедических операций новый пероральный антикоагулянт — Дабигатрана этексилат (торговое название ПРАДАКСА), который в наибольшей степени отвечает данным требованиям: селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина обративного действия, о чем свидетельствуют клинические исследования [11, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью нашего исследования явилась проверка гипотезы о том, что применение препарата ПРАДАКСА для тромбопрофилактики в травматологии и ортопедии снижает частоту венозной

тромбоэмболии и геморрагических осложнений в послеоперационном периоде по сравнению с низкомолекулярными гепаринами.

Исследование проходило в рамках многоцентрового анализа клинико-фармакологической эффективности первичной тромбопрофилактики при ортопедических операциях в условиях сложившейся клинической практики (во взаимодействии Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, как исследовательского центра, с НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, как Спонсора исследования). Был проведен ретроспективный анализ 100 историй болезней ортопедическом, травматолого-ортопедическом и гнойном отделениях (2 пациента не вошли в исследование из-за сопутствующей патологии). Критериями включения в исследование были: вид ортопедического оперативного вмешательства на крупных суставах и костях (эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава, ортопедическая операция по поводу перелома костей таза, бедра, костей голени, позвоночника), продолжительность операции (более или менее 2 часов), факторы риска, обусловленные состоянием больного (тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию в анамнезе, варикозное расширение вен, длительная иммобилизация больного (более 4 дней до операции), тромбофилия, сахарный диабет, ожирение, прием эстрогенов, возраст старше 45 лет, сердечная или легочная недостаточность II ст. и более).

В зависимости от особенностей фармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений были выделены основная и контрольная группы больных

В первую основную группу, которая принимала препарат Прадакса, вошли 34 пациента (12 женщин и 22 мужчины в возрасте от 16 до 76 лет) с низкой и средней степенью риска развития рассматриваемых осложнений. Пациенты из этой группы принимали препарат Прадакса в дозе 220 мг 1 раз в сутки в течение от 2 до 25 дней, профилактика начинала проводиться на следующий день после операции (61,78 %).

Во вторую контрольную группу, которая принимала препарат Клексан, вошли 64 пациента (37 женщин и 27 мужчин в возрасте от 24 до 78 лет) со средней и высокой степенью риска развития рассматриваемых осложнений. Пациенты из этой группы принимали препарат Клексан в дозе 40 мг 1 раз в сутки от 2 до 22 дней, профилактика начинала проводиться на следующий день после операции (92,2 %).

Следует отметить, что для оценки эффективности применяемых мер профилактики венозных тромбоэмболических осложнений не проводился инструментальный контроль в послеоперационном периоде на госпитальном этапе: УЗДГ вен нижних конечностей и контрастная венография.

В послеоперационном периоде на госпитальном этапе проводился только лабораторный контроль: активированное частичное тромбопластиновое

время, протромбиновое время (международное нормализованное отношение – МНО), тромбиновое время, концентрация фибриногена.

Была создана база данных, в которую заносили пол, возраст, количество факторов риска венозной тромбоэмболии, характер операции, ее продолжительность, наличие пред- и послеоперационной профилактики венозной тромбоэмболии, а также выявленные при анализе документации послеоперационные осложнения и результаты оценки венозной тромбоэмболии. Обработку данных проводили методами непараметрической статистики. Значения переменных представляли в виде медианы и квартилей, значимость различий определяли с помощью U-критерия (Манна – Уитни) или точного метода Фишера для 4-польной таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение по полу в сравниваемых группах представлено в таблице 1, методом Манна-Уитни выявлены статистически не значимые различия, так как полученный $p_u > 0,05$, что говорит в пользу близости сформированных групп по данному признаку.

Таблица 1
Распределение пациентов по полу

Распределение по полу	Прадакса (n = 34)	Клексан (n = 64)	P_u
женский	12 (35,29 %)	37 (57,81 %)	0,0679
мужской	22 (64,71 %)	27 (42,19 %)	

Выявлены высокозначимые различия по возрасту, представленные в таблице 2.

Таблица 2
Распределение пациентов по возрасту

Распределение по возрасту	Прадакса (n = 34)	Клексан (n = 64)	P_u
Верхний квартиль	57	65	0,000036
Нижний квартиль	23	46,5	
Медиана	36	57,5	

При оценке двух групп точным критерием Фишера были выявлены статистически высокозначимые различия 38 % против 83 %, что говорит о разнородности сформированных групп (табл. 3).

Таблица 3
Факторы риска

Факторы риска	Прадакса (n = 34)	Клексан (n = 64)	P_F
0	21 (61,76 %)	11 (17,19 %)	0,0000
1	8 (23,53 %)	19 (29,69 %)	
2	3 (8,82 %)	23 (35,94 %)	
3	2 (5,88 %)	9 (14,06 %)	
4	0 (0 %)	2 (3,13 %)	

Относительная частота операций эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава в сравнимых группах (8,8 % против 78 %), (табл. 4).

Таблица 4
Характер операции

Характер операции	Прадакса (n = 34)	Клексан (n = 64)	<i>p</i> _F
Эндопротезирование	3 (8,82 %)	14 (21,88 %)	0,0000
Иная операция	31 (91,18 %)	50 (78,13 %)	

При анализе групп по продолжительности операции более 2 часов выявлены высокозначимые различия (26,46 % против 1,56 %) (табл. 5).

Таблица 5
Продолжительность операции

Продолжительность операции	Прадакса (n = 34)	Клексан (n = 64)	<i>p</i> _F
менее 2 часов	25 (73,53 %)	63 (98,44 %)	0,0002
более 2 часов	9 (26,47 %)	1 (1,56 %)	

ВЫВОДЫ

Раневых осложнений не было. Выявлено одно геморрагическое осложнение (1,020 %) – маточное кровотечение у пациентки из основной группы на 14-е сутки после приема препарата Прадакса (*p*_F = 0,3469). Наблюдений венозной тромбоэмболии не было.

В результате исследования было установлено, что нулевая гипотеза не нашла подтверждения в связи с малым количеством исходов в виде венозной тромбоэмболии и осложнений, а также вследствие разнородности сформированных групп по факторам риска венозной тромбоэмболии, характеру и продолжительности операции, предоперационной и послеоперационной тромбопрофилактики. Выявлены недостатки ретроспективного анализа медицинских карт. Необходима тщательная стратификация пациентов и детальная оценка венозной тромбоэмболии с помощью методов диагностического изображения, не использовавшихся в данной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. и др. Основы пролонгированной профилактики терапии тромбоэмболии антикоагулянтами непрямого действия (показания,

подбор доз, лабораторный мониторинг). – М., 2004. – 41 с.

2. Бокарев И.Н., Кондратьева Т.Б., Попова Л.В. Венозный тромбоэмболизм: лечение и профилактика // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 18.

3. Воробьева Н.А., Пономарева И.А. Венозный тромбоэмболизм – мифы и реальность // Трудный пациент. – 2009. – № 6–7. – С. 43–46.

4. Кириенко А.И., Гологорский В.А., Андрияшкин В.В. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у госпитальных больных. – <http://infa.ws/medicine/spec/terap/4.php>

5. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова. – 2010. – № 1. – С. 35–36.

6. Омеляновский В.В. Клинико-экономический анализ эффективности и безопасности методов профилактики тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах // Хирургия. – 2010. – № 5. – С. 72–81.

7. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных хирургического профиля: метод. рек. / под ред. А.Г. Румянцева. – М., 2006. – 32 с.

8. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: мет. рек. / под ред. В.С. Савельева // Флебология. 2000. – Т. 2, № 4.

9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология (прил.). – 2010. – Т. 4, Вып. 2. – 30 с.

10. Щелоков А.Л. и др. Комбинированная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пострадавших с переломами проксимального отдела бедренной кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова. – 2007. – № 1. – С. 16–21.

11. Eriksson B. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement a randomized, double-blind? // Non-inferiority trial. – Lancet. – 2007. – Sep., Vol. 15. – P. 949–956.

12. Eriksson B. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE MODEL randomized trial // J. Thromb Haemost. – 2007. – Nov; Vol. 5 (11). – P. 2178–2185.

Сведения об авторах

Апарцин Константин Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора центра по научно-лечебной работе Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии Иркутского государственного медицинского университета (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-78-25)

Выбиванцева Анна Владиславовна – студентка IV курса медико-профилактического факультета Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: thecrazy lady@mail.ru)