

Использование индивидуально подобранных доз низкомолекулярного гепарина для профилактики тромбоэмболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава

 А.И. Бернакевич, Н.А. Еськин

ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий

Операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭПТС) получили в настоящее время широкое распространение. По данным Загороднего Н.В., потребность в ЭПТС в Российской Федерации составляет около 250–300 тыс. операций в год.

Проведение таких операций связано с высоким риском осложнений, наиболее частыми из которых являются тромбозы глубоких вен нижних конечностей и **тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)**. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей в отсутствие профилактики встречаются в 40–60% случаев, а риск фатальной ТЭЛА составляет 1,8–3,5%. Это связано как с характером операции и последующей иммобилизацией, так и с пожилым возрастом больных и наличием у них дополнительных факторов риска.

Всё это диктует необходимость проведения профилактики тромбоэмболических осложнений у этих больных и повышает требования к ее качеству. Среди всех средств профилактики оптимальным соотношением эффективности и безопасности на настоящий момент обладают **низкомолекулярные гепарины (НМГ)**. Однако даже при их использовании частота тромбозов всё еще остается достаточно большой, достигая 14–18%.

В нашем исследовании изучалось, как индивидуализация дозировки НМГ влияет на риск тромбоэмболических осложнений у больных после тотального ЭПТС.

Материал и методы

В исследование было включено 480 пациентов, которых в ЦИТО в период с 2000 по

2006 г. было выполнено первичное тотальное ЭПТС.

Верификация тромбозов осуществлялась с помощью ультразвукового дуплексного ангиосканирования, которое отличается высокой чувствительностью и специфичностью; иногда этот метод применяли в сочетании с флебографией.

Состояние системы гемостаза оценивалось на основе стандартных тестов, среди которых были: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое время с расчетом протромбина по Quick и международного нормализованного отношения (МНО); концентрация фибриногена, тромбиновое время, активность антитромбина III, системы протеина С и анти-Ха-активность. Уровень D-димеров измерялся методом иммунотурбидиметрии. Также определялись концентрация растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) в ортофенантролиновом тесте и активность фибринолитической системы в тесте XIIa-зависимого фибринолиза.

Комплекс средств профилактики включал в себя подкожное введение НМГ **Фраксипарина** (надропарина), а также раннюю активизацию больных с подъемом на костыли на 3-и сутки после операции и эластическое бинтование нижних конечностей. Введение Фраксипарина в начальной дозе 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) начиналось утром следующего за операцией дня (т.е. через 18–20 ч после операции). С 3-х суток после операции доза Фраксипарина увеличивалась — обычно до 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп больных по возрасту, полу, длительности операции и величине кровопотери

Группа	Средний возраст, годы	Доля мужчин, %	Длительность операции, мин	Общая кровопотеря, мл
1-я	56 (18–84)	43,6	62 (30–125)	683 (150–2350)
2-я	56 (27–79)	39,5	62 (35–150)	632 (150–2300)

Таблица 2. Исходное состояние гемостаза у больных исследуемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	Нормальные величины
Тромбоциты, тыс. в 1 мкл	292 ± 59	296 ± 53	180–320
АЧТВ, с	28,8 ± 2,8	29,3 ± 3,3	28–40
Протромбин по Quick, %	100 ± 10,3	99 ± 11,8	70–120
Протромбин, ед. МНО	1,01 ± 0,08	1,01 ± 0,09	0,85–1,3
Фибриноген, мг/дл	386 ± 84	381 ± 94	200–400
РКФМ, мг/дл	5,8 ± 3,8	6,4 ± 4,3	≤4
Тромбиновое время, с	17,0 ± 1,5	16,9 ± 1,5	15–21
Активность антитромбина III, %	108 ± 13,7	108 ± 13,3	80–120
Активность системы протеина С, ед. МНО	0,94 ± 0,09	1,0 ± 0,23	0,7–1,3
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	8,3 ± 5,5	9,0 ± 7,3	4–10

Были проанализированы две схемы профилактического введения Фраксипарина. Для этого пациенты ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты ($n = 275$), у которых, несмотря на выявление по данным коагулограммы признаков гиперкоагуляции на 4–8-е сутки после операции, доза Фраксипарина не изменялась, и НМГ вводился в течение всего послеоперационного периода по стандартной схеме. Во вторую группу вошли 205 человек, которым в аналогичной ситуации было произведено увеличение дозы Фраксипарина, а также те пациенты, у которых стандартная доза НМГ оказалась достаточной для профилактики гиперкоагуляции. Выделенные группы больных были сравнимы по возрасту, полу, длительности операции и величине кровопотери (табл. 1).

Результаты и обсуждение

Анализ исходного состояния системы гемостаза не выявил статистически достоверных различий по исследуемым показателям между группами больных (табл. 2). В то же время у больных обеих групп были выявлены призна-

ки **гиперкоагуляционного синдрома**, который был описан Воробьевым А.И. и др. (1997) как самостоятельная форма патологии гемостаза. Это означает, что, несмотря на отсутствие тромбозов, у этих больных имеется повышенная готовность к тромбообразованию. Результаты собственных исследований и данные публикаций показывают, что у значительной части больных, которые подвергаются ЭПТС, гиперкоагуляционный синдром имеет место исходно и прогрессирует после операции.

При анализе коагулограммы на исходе первых суток после операции (до первого введения НМГ) также не было выявлено статистически значимых различий в показателях системы гемостаза между группами больных, за исключением небольшого отличия по АЧТВ.

В 1-е сутки после операции у пациентов обеих групп наблюдались усиление гиперкоагуляционной направленности системы гемостаза, признаки тромбинемии, уменьшение активности естественных антикоагулянтных систем, а также начинающееся угнетение системы фибринолиза (табл. 3).

Последующее наблюдение убедило в том, что применение Фраксипарина по стандарт-

Таблица 3. Состояние гемостаза у больных исследуемых групп к концу 1-х суток после операции

Показатель	1-я группа	2-я группа
Тромбоциты, тыс. в 1 мкл	238 ± 55	240 ± 43
АЧТВ, с	28 ± 3,1	28,6 ± 3,0*
Протромбин, % по Quick	83 ± 9,6	84,5 ± 10,5
Протромбин, ед. МНО	1,14 ± 0,08	1,14 ± 0,10
Фибриноген, мг/дл	403 ± 89	410 ± 90
РКФМ, мг/дл	11,5 ± 5,3	12,5 ± 5,7
Тромбиновое время, с	16 ± 2	15,9 ± 2,3
Активность антитромбина III, %	97 ± 12	97 ± 11,3
Активность системы протеина C, ед. МНО	0,9 ± 0,3	0,97 ± 0,2
ХIIa-зависимый фибринолиз, мин	12,7 ± 8,7	11,9 ± 9,3
D-димеры, мг/дл**	3,18 ± 2,97	3,53 ± 3,09

* Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

** Нормальные значения до 0,5 мг/дл.

ной схеме у значительной части больных не устраняет гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза. Одновременно было отмечено, что при введении одинаковых доз достигается различный уровень анти-Ха-активности плазмы. Так, при введении 0,6 мл Фраксипарина уровень анти-Ха-активности плазмы составил $0,21 \pm 0,17$, т.е. стандартное отклонение было близким по величине к среднему значению, что свидетельствует о различной чувствительности пациентов к эффекту препарата.

Сравнительный анализ изменений в системе гемостаза у больных 1-й и 2-й групп показал, что применение индивидуально подобранных доз Фраксипарина (2-я группа) не вызывает достоверных изменений лабораторных тестов по сравнению с пациентами, получавшими НМГ в средней стандартной дозе, хотя степень гиперкоагуляционной направленности системы гемостаза во 2-й группе была меньше. Средние величины АЧТВ у больных обеих групп находились у нижней границы нормальных значений (табл. 4), при этом в 1-й группе они были незначительно ниже, а во 2-й группе — несколько выше этой границы (т.е. входили в диапазон нормальных значений). Недостоверные различия отмечались

также по уровню протромбина по Quick (за исключением 9–11-х суток), тромбиновому времени и концентрации РКФМ. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у больных, которым подбиралась доза НМГ, наблюдалась несколько более высокая активность антитромбина III (см. табл. 4).

При сравнении уровня анти-Ха-активности одной и той же суточной дозы НМГ, вводимой в виде одной или двух инъекций, было отмечено, что при двукратном введении Фраксипарина уровень анти-Ха-активности был заметно ниже ($0,21 \pm 0,17$ и $0,15 \pm 0,13$ МЕ соответственно), отражая фармакокинетику препарата. Режим введения суточной дозы препарата в виде двух инъекций позволяет обеспечить более стабильную его концентрацию в плазме и уменьшить пиковые всплески антикоагулянтного эффекта, чреватые увеличением гематом в послеоперационной ране. Это особенно важно при операциях на крупных костях, в сосудах которых полностью отсутствует такой существенный механизм остановки кровотечения, как вазоспазм.

К моменту выписки из стационара в обеих исследованных группах не было случаев клинически явного венозного тромбоза или ТЭЛА. Однако при плановом контрольном ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей у части больных были выявлены латентные тромбозы разной локализации. В большинстве случаев это были проксимальные тромбозы, что отражает степень влияния на тромбообразование местных причин — травматизации вен в зоне операции. При этом не выявлено зависимости между наличием тромбоза и уровнем D-димеров в плазме крови. У больных, которым Фраксипарин вводился в индивидуально подобранной дозировке, частота послеоперационных венозных тромбозов снижалась более чем в 2 раза (с 7,5 до 3,5%), что отражает улучшение качества тромбопрофилактики.

Важно отметить, что применение Фраксипарина не сопровождалось значимыми геморрагическими осложнениями, в том числе у тех больных 2-й группы, у которых в процессе подбора дозы НМГ была увеличена до 8550–11400 анти-Ха МЕ в сутки, что свидетельствует о безопасности препарата.

Таблица 4. Состояние гемостаза у больных исследуемых групп на 4–15-е сутки после операции

Показатель	Группа	Время после операции, сут			
		4–5	6–8	9–11	12–15
Тромбоциты, тыс. в 1 мкл	1-я	322 ± 105	332 ± 112	338 ± 118	421 ± 172
	2-я	359 ± 51	360 ± 125	385 ± 179	515 ± 194
АЧТВ, с	1-я	27,2 ± 2,5	27,9 ± 3,0	28,7 ± 3,0	28,9 ± 3,0
	2-я	28,3 ± 3,6	28 ± 3,3	28,5 ± 2,9	29,4 ± 2,5
Протромбин, % по Quick	1-я	98 ± 9,8	94 ± 10,3	92 ± 9,9	94 ± 10,3
	2-я	95,8 ± 11,9	96,2 ± 10,4	96,5 ± 9,2*	94,8 ± 10,5
Протромбин, ед. МНО	1-я	1,02 ± 0,07	1,05 ± 0,08	1,07 ± 0,09	1,05 ± 0,09
	2-я	1,04 ± 0,09	1,04 ± 0,08	1,03 ± 0,07*	1,05 ± 0,11
Фибриноген, мг/дл	1-я	650 ± 139	659 ± 126	583 ± 125	534 ± 106
	2-я	710 ± 150	617 ± 154	577 ± 123	524 ± 130
РКФМ, мг/дл	1-я	20,2 ± 6,3	19,5 ± 5,2	16,1 ± 5,8	13,1 ± 5,7
	2-я	22,2 ± 5	18,7 ± 7,1	16,7 ± 7	12,9 ± 6,6
Тромбиновое время, с	1-я	16,4 ± 2,1	17,0 ± 2,2	17,9 ± 2,7	18,4 ± 2,5
	2-я	16,9 ± 2,3	16,8 ± 2,1	17,7 ± 2,4	18,1 ± 3
Активность антитромбина III, %	1-я	99 ± 14,6	109 ± 13,8	105 ± 15,8	102 ± 12,5
	2-я	104 ± 13,4	106 ± 13,1	107 ± 11,8	105 ± 14,7
Активность системы протеина С, ед. МНО	1-я	0,83 ± 0,25	0,80 ± 0,21	0,84 ± 0,23	0,75 ± 0,13
	2-я	0,87 ± 0,26	0,9 ± 0,22	0,82 ± 0,20	0,86 ± 0,24
ХIIa-зависимый фибринолиз, мин	1-я	27 ± 17	30 ± 18,6	23 ± 15,2	18 ± 16,3
	2-я	34 ± 25*	28 ± 17,3	20 ± 14	17 ± 12,4
D-димеры, мг/дл	1-я	2,45 ± 1,02	3,19 ± 1,36	2,72 ± 1,17	2,62 ± 1,21
	2-я	2,14 ± 0,66	2,84 ± 1,05	3,02 ± 1,60	2,63 ± 1,69

* Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

В ходе данного исследования было замечено, что, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, у больных через 2 нед после ЭПТС, когда большинство из них покидает стационар, всё ещё сохраняются признаки гиперкоагуляционного синдрома. Это диктует необходимость продолжать профилактику тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших ЭПТС, и после выписки из стационара.

Выводы

Больные, которым выполняется эндопротезирование тазобедренного сустава, являются группой высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Формирование гиперкоагуляционного синдрома у них обусловлено направленностью физиологической реакции организма на травму, недостаточностью естественных антикоагу-

лянтов и нарушениями в системе фибринолиза.

Низкомолекулярные гепарины являются препаратами выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений после ЭПТС в силу их высокой эффективности и относительно малой частоты нежелательных эффектов.

В связи с вариабельностью индивидуальной чувствительности больных к НМГ подбор их дозы должен производиться индивидуально под контролем показателей коагулограммы, таких как АЧТВ, РКФМ и антиХа-активность плазмы. Это позволяет уменьшить риск послеоперационных венозных тромбозов.

Длительность сохранения гиперкоагуляционного состояния после ЭПТС требует продолжения тромбопрофилактики и антикоагулянтной терапии не менее 5 нед после проведения операции.

Рекомендуемая литература

- Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Теплухов И.К. Физиология системы гемостаза. М., 1995. С. 245.
- Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М., 1999. С. 224.
- Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение // Тер. архив. 2002. Т. 74. № 7. С. 73–75.
- Загородний Н.В., Дирин В.А., Магомедов Х.М. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава эндопротезами нового поколения // Актуальные вопросы практической медицины: Сб. тр. М., 2000. С. 377–387.
- Кириенко А.И., Цициашвили М.Ш., Агафонов В.Ф. Послеоперационные тромбозы глубоких вен нижних конечностей. Диагностическое значение ультразвукового сканирования // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 8–9. С. 385–386.
- Матвеева Н.Ю., Еськин Н.А., Нацвлишвили З.Г. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2002. № 2. С. 54–57.
- Нуждин В.И., Троценко В.В., Нацвлишвили З.Г. и др. Диагностика, профилактика и лечение венозных тромбозов при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 3. С. 29–34.
- ОСТ 91500.11.0007-2003. Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических или иных инвазивных вмешательствах (утв. приказом МЗ РФ № 233 от 06.06.2003).
- Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. Российский консенсус. М., 2000. С. 20.
- Agnelli G., Mancini G.B., Biagini D. The rationale for long-term prophylaxis of venous thromboembolism // Orthopedics. 2000. V. 23. № 6. Suppl. P. 643–646.
- Baker W.F. Jr. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism // Med. Clin. North. Amer. 1998. V. 82. № 3. P. 459–476.
- Brothers T.E., Frank C.E., Frank B. et al. Is duplex venous surveillance worthwhile after arthroplasty? // J. Surg. Res. 1997. V. 67. № 1. P. 72–78.
- Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. ACCP Consensus // Chest. 2001. V. 119. P. 64–94.
- Hirsh J. Guidelines for Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery. Hamilton, L., 2005.
- Trotti R., Siragusa S., Rondanelli M. et al. Fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement: relationship with the development of asymptomatic deep vein thrombosis and diagnostic usefulness of venous occlusion // Haematologica 1997. V. 82. № 2. P. 178–181.
- Urbach D., Matzen K.A., Heitmann D., Neumann H.W. Relation between peri-operative antithrombin activity and deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery // Vasa. 2003. V. 32. № 1. P. 14–17.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова

В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. 200 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.