А.В. Выбиванцева ¹, К.А. Апарцин ^{1, 2}

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)² Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (Иркутск)

Профилактика венозного тромбоза является стандартом в ортопедии. Задачами исследования являются проверка гипотезы о том, что эффективность и безопасность применения антикоагулянта Прадакса для тромбопрофилактики в ортопедии выше, чем у низкомолекулярного гепарина Клексан; сравнительная оценка результатов применения препаратов Прадакса и Клексана для профилактики ВТЭ в отдаленном периоде после ортопедических вмешательств. В исследование включено 96 пациентов. Опрос субъектов исследования проведен с помощью телефонного контакта или путем анкетирования по почте. Количество респондентов оказалось недостаточным для фактической проверки исходной гипотезы. При моделировании исходов правдоподобность гипотезы не опровергнута. Рекомендации по профилактике ВТЭ после выписки из стационара в наших наблюдениях отличались от принятых стандартов.

Ключевые слова: венозный тромбоз, клинические исследования, тромбопрофилактика, антикоагулянты

EVALUATION OF EFFICIENCY AND SAFETY OF THROMBOPROPHYLAXIS AFTER ORTHOPEDIC OPERATIONS

A.V. Vybivantseva ¹, K.A. Apartsin ^{1, 2}¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism using heparin is a gold standard in orthopedics. The aims of the work were to evaluate and to compare efficiency and safety of thromboprophylaxis in orthopedics using Pradaxa and Clexane in long-term follow-up. 96 patients are included in research. Follow-up information on all patients was collected either through telephone contact with the patients or by questionnaire. Conclusions: The number of respondents appeared insufficient for the actual check of an initial hypothesis. In modeling outcomes plausibility of a hypothesis isn't disproved. Recommendations about VTE prevention after discharge in our study are differed from the accepted standards.

Key words: venous thromboembolism, clinical trials, thromboprophylaxis, anticoagulants

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время эндопротезирование суставов является рутинной процедурой. В США ежегодно проводится около 600 тыс. операций по эндопротезированию коленного и тазобедренного суставов, к 2030 году эта цифра, согласно прогнозам, превысит 4 миллиона [15].

Одним из основных системных осложнений при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей является развитие венозного тромбоза (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Ежегодно в 25 странах Европы регистрируется более 680 тыс. случаев ТГВ и свыше 430 тыс. случаев ТЭЛА, которая оказывается причиной смерти в 10–12 % наблюдений в стационаре [4, 5, 14]. В отсутствие адекватной тромбопрофилактики при обширных ортопедических операциях частота ВТЭ достигает 60–80 %. ТГВ часто клинически не проявляется, первые симптомы ВТЭ (включая массивную ТЭЛА) могут манифестировать после выписки из стационара [11].

С целью профилактики ВТЭ у пациентов, перенесших ортопедические операции на крупных суставах нижних конечностей, наряду с непрямыми таблетированными антикоагулянтами, продолжи-

тельное время использовались нефракционные гепарины (НФГ), затем появились низкомолекулярные гепарины (НМГ), и совсем недавно нашли применение прямые пероральные антикоагулянты (Прадакса, Ксарелто) [2, 8, 9, 10].

Распространенность тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, бессимптомное течение более чем у половины пациентов, а также неудовлетворительные результаты профилактики и лечения придают данной проблеме большую социальную значимость. Поиск эффективных методов антитромботической профилактики является обоснованным и актуальным [7].

В соответствии с рекомендациями АССР, в настоящее время профилактику венозных тромбозических осложнений обязательно проводят в виде курса продолжительностью, как минимум 10 суток (рекомендации уровня 1А для протезирования тазобедренного или коленного суставов) [6, 12, 13]. Для взрослых пациентов, которым производят эндопротезирование тазобедренного сустава, длительность тромбопрофилактики должна составлять 35 суток, начиная с первого дня после операции (рекомендации уровня 1А) [13, 14]. К сожалению, данные рекомендации соблюдаются не всегда, что, возможно, связано с сомнением в безопасно-

сти и практической пользы существующих схем антикоагулянтной терапии, а также недостаточной осведомленностью по поводу часто протекающих бессимптомных венозных тромбозомболических осложнений [3].

Целью работы была проверка гипотезы о том, что эффективность и безопасность применения с целью профилактики ВТЭ таблетированного антикоагулянта прямого действия Прадаксы выше, чем у низкомолекулярного гепарина Клексана. Вторичной целью была сравнительная оценка результатов применения препаратов Прадаксы и Клексана для профилактики ВТЭ в отдаленном периоде после ортопедических вмешательств.

Настоящее исследование является продолжением работы «Оценка эффективности тромбопрофилактики препаратом Прадакса в сравнении с низкомолекулярными гепаринами в травматологии и ортопедии» [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное поперечное исследование проведено на базе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН. На основании проведенного ранее ретроспективного анализа 96 историй болезней из ортопедического, травматолого-ортопедического отделений и отделения гнойной хирургии Института травматологии и ортопедии за 2010 г. сформированы две клинических группы.

В основную группу (Прадакса) включены 33 пациента (34,4 %), в группу Клексан — 63 (65,6 %). Опрос субъектов исследования проведен с помощью телефонного контакта или путем анкетирования по почте. Регистрировали пол, возраст, наличие факторов риска ВТЭ, симптоматику и данные обследования, подтверждающие ВТЭ; сведения о любом кровотечении, развившемся в период тромбопрофилактики, а также все случаи повторной госпитализации, сопутствующую медикаментозную терапию, нежелательные и серьезные нежелательные явления, согласно Национальному стандарту надлежащей клинической практики.

Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов в виде эпизодов кровотечения или ВТЭ проводили по фактическому результату опроса пациентов, а также рассчитывали доверительные интервалы с учетом неопределенности, обусловленной отсутствием информации от части субъектов исследования. Сравнивали частоту событий при пессимистическом сценарии (у всех не ответивших предполагали наличие неблагоприятного исхода) и оптимистическом сценарии (у всех не ответивших предполагали отсутствие неблагоприятного исхода).

Обработку данных проводили методами непараметрической статистики. Значения переменных представляли в виде медианы и квартилей, значимость различий определяли с помощью критерия U (Манна — Уитни) и точного метода Фишера для четырехпольной таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получить информацию удалось у 45 из 96 (46,9 %) респондентов, в т.ч. путем телефонного контакта — у 41 (42,7 %), с помощью разработанной анкеты — у 4 (4,2 %). Данные о 51 пациенте не получены, в т.ч. из группы Прадакса — о 12 (36,6 %), из группы Клексан — о 39 (61,9 %).

В группе Прадаксы информация получена от 21 (63,6 %) пациента, в группе Клексана — от 24 (38,1 %). Срок наблюдения (медиана и интерквартильный размах) составил 17 месяцев (от 17 до 19 месяцев). Результаты анализа (табл. 1) свидетельствовали о близости сформированных групп по полу, но существенных различиях по возрасту (в группе клексана он был существенно выше), количеству факторов риска ВТЭ на пациента и удельному весу эндопротезирования (в группе клексана статистически значимо больше). При выписке лишь одному пациенту из каждой группы была назначена профилактика антикоагулянтами, при этом рекомендации не были выполнены, согласно данным опроса.

Обращений в послеоперационном периоде по поводу кровотечений любой локализации, а также случаев повторной госпитализации не было. Выявлен один (4,2 %) случай ВТЭ у пациента группы клексана — тромбоз глубоких вен, развившийся после выписки из стационара.

С учетом двух крайних сценариев, обусловленных неполнотой данных, оказывается, что исходы в виде тромбоза глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии находятся в интервале 0 — 36,4 % в группе Прадаксы и 1,6 — 63,5 % — в группе Клексана. Для наихудшего сценария — 36,4 % против 63,5 % $p_F = 0,027$. Частота кровотечений и повторных госпитализаций при наихудшем сценарии — 0 — 36,4 % против 0 — 61,9 % ($p_F = 0,029$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходная гипотеза, согласно которой эффективность и безопасность таблетированного антикоагулянта прямого действия Прадаксы применения с целью профилактики ВТЭ выше, чем у низкомолекулярного гепарина Клексана, не нашла подтверждения в работе в связи с недостаточным количеством респондентов, а также из-за недостатков дизайна поперечного одномоментного исследования. Однако при моделировании исходов исходная гипотеза оказалась справедливой при пессимистическом сценарии.

Следует отметить, что в анализированных наблюдениях Прадакса в рамках ограниченного клинического применения была назначена пациентам в стационаре после иных ортопедических вмешательств, чем эндопротезирование суставов, что не соответствует инструкции по применению.

Сравнительная оценка результатов применения препаратов Прадаксы и Клексана для профилактики ВТЭ в отдаленном периоде после ортопедических вмешательств показывает, что, несмотря на чрезвычайную актуальность проблемы ВТЭ, антикоагулянты вовсе не назначаются

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа

Анализируемый признак	Прадакса (n = 21)	Клексан (n = 24)	p
Пол: женский / мужской	5 (23,8 %) / 16 (76,2 %)	13 (54,2 %) / 11 (45,8 %)	$p_u = 0,0818$
Возраст (лет)	32 (20; 41)	61 (46,5; 67)	$p_u = 0,000007$
Факторы риска ВТЭ			
0	16 (76,2 %)	2 (8,3 %)	$p_F = 0,0000$
1	4 (19,0 %)	9 (37,5 %)	
2	1 (4,8 %)	8 (33,3 %)	
3	0	4 (16,7 %)	
4	0	1 (4,2 %)	
Характер операции			
Эндопротезирование	1 (4,8 %)	20 (83,3 %)	$p_F = 0,0000$
Иная операция	20 (94,2 %)	4 (16,7 %)	
Продолжительность операции			
Менее 2 часов	14 (66,7 %)	23 (95,8 %)	$p_F = 0,0139$
Более 2 часов	7 (33,3 %)	1 (4,2 %)	
Антикоагулянтная терапия (профилактика ВТЭ) после выписки из стационара			
Назначено	1 (4,8 %)	1 (4,2 %)	
Проведено	0	0	
Кровотечения любой локализации после выписки из стационара			
	0	0	1.0
Повторная госпитализация			
	0	0	1.0
Признаки ВТЭ после выписки из стационара			
	0	1 (4,2 %)	$p_F = 0,5333$

после выписки из стационара. Несмотря на это, документированная частота ВТЭ не превышает 5 %, хотя при пессимистическом сценарии могут достигать 35 – 65 %.

Понадобятся дальнейшие исследования для уточнения частоты как бессимптомного, так и манифестного ВТЭ после ортопедических вмешательств, которая, как оказывается, не соответствует известной из литературных данных, несмотря на отсутствие целенаправленной тромбопрофилактики на амбулаторном этапе реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апарцин К.А., Выбиванцева А.В. Оценка эффективности тромбопрофилактики препаратом Прадакса в сравнении с низкомолекулярными гепаринами в травматологии и ортопедии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80), Ч. 1. – С. 303 – 306.
2. Варданян А.В. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения – реальная опасность и современные методы профилактики // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 67 – 72.

3. Власов С.В., Сафронов Н.Ф., Власова И.В., Треубаева Н.В. Факторы риска тромбогеморрагических осложнений при эндопротезировании коленного сустава // Политравма. – 2009. – № 2. – С. 36 – 41.

4. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 7. – С. 78 – 80.

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. Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт РФ. ГОСТР 52379-2005.

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

8. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: руковод-

ство для врачей / Под ред. В.С. Савельева // В кн.: Флебология. — 2001. — С. 635—646.

9. Суковатых Б.С., Савчук О.Ф. Сравнительная эффективность и безопасность оральных антикоагулянтов в лечение острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. — 2010. — Т. 169, № 6. — С. 80—84.

10. Шилов А.М. Профилактика «венозного тромбоза» низкомолекулярными гепаринами: место Фрагмина // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 7. — С. 440—444.

11. Ferri F. Ferri's clinical advisor 2004: Instant diagnosis and treatment; 6th ed. — 2003. — 1278 p.

12. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of chest physicians evidence-based clinical

practice guidelines; 8th ed. // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381S—453S.

13. Guyatt G.H., Cook D.J., Jaeschke R. et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines; 8th ed. // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 123S—131S.

14. Hill J., Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance // BMJ. — 2007. — Vol. 334. — P. 1053—1054.

15. Kurtz S., Ong K., Lau E., Mowat F. et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 // J. Bone Joint Surg. Am. — 2007. — Vol. 89 (4). — P. 780—785.

Сведения об авторах

Выбиванцева Анна Владиславовна — студентка V курса медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: thecrazy lady@mail.ru)

Апарцин Константин Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора центра по научно-лечебной работе Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-78-25)