

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. Каплунов, С.Н. Бирюков, Е.Ю. Некрасов

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, РФ

Проведена сравнительная оценка эффективности и клинической безопасности тромбопрофилактики при лечении закрытых переломов костей нижних конечностей с применением ривароксабана (основная группа, n=37) и эноксапарина (контрольная группа, n=29). Все пациенты были прооперированы в сроки до 8–12 сут с использованием аппарата наружной фиксации. Объем интра- и периоперационной кровопотери в группах наблюдения значимо не отличался ($p>0,05$). Частота развития симптомных тромбоэмболических осложнений в форме преходящего тромбоза глубоких вен голени, подтвержденного клиническими данными, в основной группе пациентов была значимо ниже (2,7%), чем у пациентов контрольной группы (6,8%; $p<0,05$). Клинически значимой тромбозомии легочной артерии ни у одного пациента выявлено не было. Полученные данные показали, что при сопоставимой с эноксапарином клинической эффективностью профилактика венозных тромбоэмболических осложнений с применением ривароксабана обеспечивает лучшую клиническую безопасность, удобство приема и законченность схемы профилактики без необходимости смены фармакологической поддержки.

Ключевые слова: переломы костей нижних конечностей, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбопрофилактика, чрескостный остеосинтез, ривароксабан, низкомолекулярные гепарины.

Prevention of Thromboembolic Complications after Surgical Treatment for Lower Extremity Bone Fractures: Experience in Rivaroxaban Use in Clinical Practice

O.A. Kaplunov, S.N. Biryukov, E.Yu. Nekrasov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Comparative evaluation of rivaroxaban (main group, n=37) and enoxaparin (control group, n=29) safety in thromboprophylaxis at closed lower extremity bone fractures treatment was performed. All patients were operated on at terms from 8 to 12 day after injury using external fixation devices. The volume of intra- and perioperative blood loss in the groups did not differ significantly ($p>0.05$). The rate of symptomatic thromboembolic complications, i.e. calf deep vein thrombosis confirmed by clinical data, was significantly lower in patients from the main group (2.7%) as compared to the control group (6.8%; $p<0.05$). No one case of clinically important pulmonary embolism was diagnosed. The obtained data showed that in comparable with enoxaparin clinical efficacy for prevention of venous thromboembolic complications the use of rivaroxaban ensured the better clinical safety, convenience of intake and completeness of prophylaxis scheme without the change of pharmacological support.

Key words: lower extremity bone fractures, venous thromboembolic complications, thromboprophylaxis, transosseous osteosynthesis, rivaroxaban, low molecular weight heparins.

Введение. Вопросам профилактики и борьбы с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) при оперативном лечении переломов костей нижних конечностей в последние десятилетия придается все большее значение, поскольку частота инструментально подтвержденных тромбозов глубоких вен у этих пациентов без профилактики достигает 50% [1]. Актуальность вопроса обусловлена неуклонным ростом травматизма и напряженности гомеостаза организма человека, в том числе его гемостатической составляющей, на фоне рисков и вызовов современного общества. Многочисленные тромбофилические факторы риска, связанные, на-

пример, с особенностями физической активности, вредными привычками и пищевыми предпочтениями, «старением» популяции, ростом частоты онкологических и эндокринных заболеваний, ведут к увеличению частоты сосудистых катастроф различной массивности и распространенности у больных с переломами бедра, голени и стопы [2].

В настоящее время в арсенале средств борьбы с ВТЭО безусловными лидерами являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) и новые пероральные антикоагулянты (НОАК). Изучению эффективности НМГ посвящено большое количество исследований [3–8]. В рандомизированных клинических

проектах было показано снижение на 50% ВТЭО при применении НМГ по сравнению с плацебо у пациентов после переломов бедра или костей нижних конечностей [7, 8]. В связи с этим в международных и национальных рекомендациях после оперативного лечения переломов бедра рекомендовано проведение профилактики на срок до 5–6 нед.

В то же время опыт применения НОАК у пациентов после операций, связанных с переломами костей нижних конечностей, ограничен, так как не проводилось рандомизированных контролируемых исследований по профилактике ВТЭО у данных пациентов.

Вместе с тем в 2014 г. были опубликованы результаты наблюдательного международного многоцентрового исследования XAMOS по применению ривароксабана для профилактики ВТЭО в реальной клинической практике, в которое были включены пациенты после операций, выполненных в связи с переломами костей нижних конечностей [9]. Исследование подтвердило благоприятный профиль эффективности/безопасности ривароксабана, полученный ранее в обширной исследовательской программе RECORD [3]. Кроме того, четыре крупных клинических исследования продемонстрировали превосходство ривароксабана над эноксапарином после планового эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов без увеличения риска кровотечений. Проведенный мета-анализ данных исследований выявил, что ривароксабан — первый антикоагулянт, который обеспечил значимое снижение симптоматических ВТЭО по сравнению с активным препаратом сравнения [10].

Клиники РФ в исследовании XAMOS не принимали участия, поскольку в нашей стране ривароксабан разрешен к применению у пациентов с переломами нижних конечностей только в 2014 г. Тем не менее, учитывая превосходящую эффективность ривароксабана над НМГ при аналогичном профиле безопасности, удобство применения, более низкую стоимость профилактики и собственный опыт использования ривароксабана после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, начиная с 2013 г. мы стали использовать его в травматологической практике.

Цель настоящего сообщения: представить собственный опыт использования ривароксабана для профилактики ВТЭО после остеосинтеза переломов бедра и костей голени в сравнении с НМГ.

Общая характеристика пациентов

Локализация повреждения	Характеристика пациентов					Итого
	возраст, годы	пол		характер перелома		
		Ж	М	косо-поперечный	фрагментарный	
Бедренная кость	53,6±5,2	11	24	20	15	35
Кости голени	47,4±4,1	9	11	14	6	20
Бедро + кости голени	41,3±4,5	3	8	7	4	11
Всего ...	60,8±4,7	23	43	41	25	66

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 66 пациентов, проходивших лечение в 1-м ортопедическом отделении ГКБ №3. Большинство (66,6%) составили мужчины, средний возраст пациентов — 50,8 года.

Критерии включения: закрытые переломы бедренной и берцовых костей различной геометрии (косые, косопоперечные, фрагментарные) со сроком давности до 8–12 сут (т.е. относящиеся к свежим переломам; см. таблицу).

Всем пациентам был выполнен чрескостный компрессионный остеосинтез (ЧКО) спицевым (спицестержневым) аппаратом Илизарова.

Ретроспективно (с 2009 по 2012 г.) были проанализированы результаты лечения 29 пациентов, у которых с целью профилактики ВТЭО использовали эноксапарин (контрольная группа). Проспективно за период 2013–2015 г. изучены данные 37 пациентов, которым для профилактики ВТЭО назначали ривароксабан (основная группа).

Пациенты обеих групп наблюдения были отобраны методом слепой выборки. В качестве обезболивания во всех случаях была использована спинальная анестезия. С целью профилактики кровопотери у всех пациентов применяли рутинный арсенал мер: физико-механические (давящие повязки, холод к ране), в случае открытой репозиции — электрохирургию, ограничение размера доступа, во всех случаях введение гемостатиков в послеоперационном периоде.

У пациентов контрольной группы независимо от типа оперативного приема (закрытый или открытый) для профилактики ВТЭО эноксапарин назначали по следующей схеме. Если хирургическое вмешательство проводилось в 1-е сутки после поступления, то подкожную инъекцию эноксапарина в дозе 40 мг проводили за 12 ч до него, затем спустя 6–8 ч после операции в той же дозе и далее 1 раз в день (курс лечения 10–14 дней). В дальнейшем больных этой группы переводили на пероральный прием варфарина до 2 мес после операции с предварительным титрованием дозы за 3–4 сут до отмены НМГ. В случае, когда от момента госпитализации до оперативного вмешательства по тем или иным причинам проходило больше суток, эноксапарин назначали сразу после поступления, отменяли за сутки до вмешательства, а в послеоперационном периоде придерживались описанной выше схемы антикоагулянтной терапии.

В основной группе в предоперационном периоде больным, получавшим НМГ (или нефракционированный гепарин), прекращали его введение за сутки до вмешательства. В послеоперационном периоде независимо от методики вмешательства (закрытая или открытая) назначали ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки ежедневно, начиная через 6–10 ч после операции, при этом курс лечения составлял 30–35 дней. Указанная схема разработана в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [11, 12].

В каждой из исследуемых групп были выделены подгруппы в зависимости от использованной методики вмешательства, поскольку предполагались внутригрупповые различия результатов. Открытый ЧКО в контрольной группе был выполнен 5 пациентам, в основной — 7, закрытый ЧКО — 24 и 30 пациентам соответственно. По основным показателям сравниваемые подгруппы достоверно не различались ($p > 0,05$).

Конечными точками работы были приняты: наличие симптомных ВТЭО в форме клинически диагностированного тромбоза глубоких вен (ТГВ) и летальной/нелетальной ТЭЛА (критерии эффективности), величина интра- и периоперационной кровопотери, количество ревизий послеоперационной раны, связанных с кровотечением (критерии клинической безопасности). Для оценки безопасности проводимой профилактики тромбоэмболий регистрировали любые кровотечения во время лечения, а также геморрагические осложнения в области операционной раны (обширная имбиция краев, гематома).

Наблюдение осуществляли в течение стационарного этапа лечения, а при возникновении тромбоэмболических осложнений — до 1 мес после выписки. Клинический подход к диагностике ТГВ был обусловлен невозможностью выполнения стандартизированной УЗДГ сосудов оперированной конечности по причине фиксации травмированного сег-

мента/сегментов аппаратом наружной фиксации. В случае открытого вмешательства объем интраоперационной кровопотери оценивали по общепринятой клинической методике взвешивания использованных материалов. Послеоперационную потерю определяли по объему отделяемого по дренажам, а также с учетом динамики показателей красной крови, в частности разнице (дельте) количественных показателей гемоглобина до и на 2-е сутки после операции. Критической кровопотерей считали согласно классификации ЕМА падение уровня гемоглобина на 20 г/л и более с необходимостью ревизии операционной раны.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 («StatSoft Inc») и Microsoft Excel 2010. Проверку нормальности распределения проводили методом Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для сравнения двух независимых групп использовали t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно на рис. 1, объем интра- и периоперационной кровопотери в группах наблюдения значительно не отличался ($p > 0,05$). Следует отметить, что в подгруппах закрытого ЧКО величину периоперационной кровопотери оценивали косвенно по реакции эритронов на вмешательство.

Динамика уровня гемоглобина представлена на рис. 2.

Разница количественных показателей гемоглобина также не имела статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Снижение уровня гемоглобина, неизбежное после оперативного вмешательства, в подгруппах открытого ЧКО оказалось несколько более выраженным — 17–18% от исходного уровня, с закрытым вариантом остеосинтеза — минимальным, не превысив 12%.

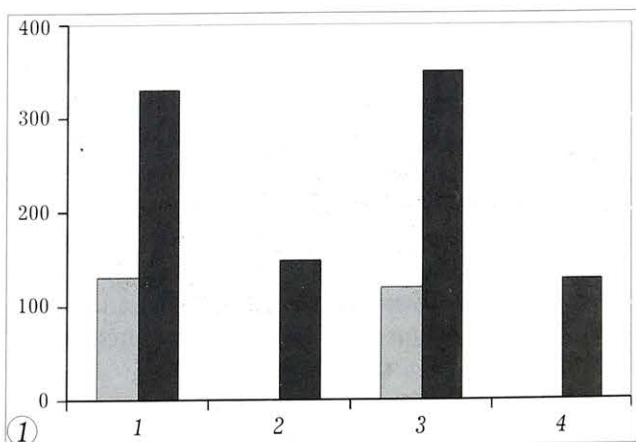


Рис. 1. Объем кровопотери (в мл) в исследуемых группах.

■ — интраоперационная кровопотеря, ■ — периоперационная кровопотеря.

Здесь и на рис. 2: Контрольная группа: 1 — открытый ЧКО, 2 — закрытый ЧКО. Основная группа: 3 — открытый ЧКО, 4 — закрытый ЧКО.

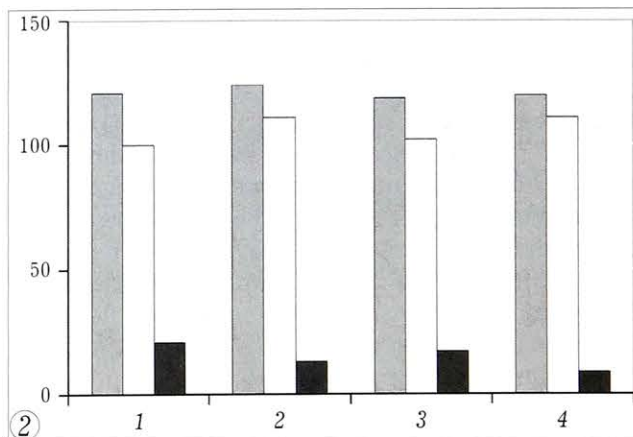


Рис. 2. Содержание гемоглобина (в г/л) до операции и на 2-е сутки после операции.

■ — до операции, □ — 2-е сутки после операции, ■ — Δ.

Ни в одной из групп и подгрупп наблюдения кровопотеря не потребовала проведения аллогемотрансфузии, однако в контрольной группе в подгруппе открытого ЧКО в 1 случае фрагментарного перелома бедра на границе средней и нижней трети в первые 4,5 ч послеоперационного периода темп дренажной эксфузии вынудил нас провести ревизию послеоперационной раны. В ходе повторного вмешательства источника кровотечения не установлено, что было интерпретировано как возможное влияние применявшегося до- и послеоперационно антикоагулянта (эноксапарин). Введение системных гемостатиков (транексамовая кислота, дицинон) и 210 мл свежезамороженной плазмы позволило улучшить гемостаз и остановить кровопотерю.

Еще у 1 пациента контрольной группы с кососпиральным переломом костей голени в верней/средней трети сегмента, которому был выполнен открытый ЧКО на 2-е-3-и сутки послеоперационного периода отмечалось обильное промокание повязок, несмотря на использование физико-механических средств гемостаза (давящая повязка, холод к ране) и системных гемостатиков. Контроль лабораторных показателей крови наряду со снижением параметров эритронов выявил также значимое снижение числа тромбоцитов (исходно 280 тыс. в 1 мм^3 , на 3-и сутки — 88 тыс. в 1 мм^3). Данное явление, известное как гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ), описано в литературе при применении гепарина и НМГ (чаще в форме дженериков) [13]. В нашем наблюдении имело место использование отечественного препарата амфибра в стандартной дозировке. Суточный перерыв введения антикоагулянта с последующей заменой амфибры на фраксипарин позволили преодолеть указанное осложнение.

Частота развития симптомных ВТЭО в форме переходящего ТГВ (венозного тромбоза, разрешившегося восстановлением кровообращения под воздействием комплекса консервативных мероприятий) голени, подтвержденного клиническими данными, в основной группе пациентов была статистически значимо ниже (1 из 37 пациентов, 2,7%), чем в контрольной группе (2 из 29 больных, 6,8%, $p < 0,05$). При клинически подтвержденном ТГВ дозу антикоагулянтов доводили до лечебной и дополнительно воздействовали на микрососудистое русло и реологию крови (антиагреганты, реополиглюкин, пентоксифиллин). Клинически значимых ТЭЛА ни у одного пациента выявлено не было. Геморрагические осложнения в области операционной раны в виде раневой гематомы встречались с одинаковой частотой независимо от вида проводимой терапии (по 1 пациенту в группах с ривароксабаном и эноксапарином).

ОБСУЖДЕНИЕ

Собственный скромный опыт использования ривароксабана, как представителя НОАК, с целью профилактики ВТЭО при лечении больных с пере-

ломами костей нижних конечностей продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность. В сравнении с НМГ (эноксапарин) средняя кровопотеря как в абсолютных цифрах при открытом остеосинтезе, так и в косвенном выражении по динамике снижения содержания гемоглобина после операции статистически значимо не отличалась. В то же время при использовании эноксапарина в 1 (3,4%) наблюдении потребовалась ревизия раны в связи с активным дренажным кровотечением, еще в одном наблюдении констатирована ГИТ, чего не отмечено при применении ривароксабана.

Прямых сравнительных исследований влияния ривароксабана и эноксапарина на объем кровопотери и динамику уровня гемоглобина у пациентов с переломами костей нижних конечностей нам найти не удалось. Однако полученные нами данные все же косвенно согласуются с опытом наших зарубежных коллег. Так, в ретроспективном когортном исследовании, включившем 2050 пациентов с переломами нижних конечностей, частота значимых кровотечений в группе ривароксабана оказалась ниже, чем в группе НМГ (0,2% против 0,6%). Однако авторы не оценивали объем кровопотери и динамику уровня гемоглобина [14].

Важно, что наряду с очевидным преимуществом ривароксабана перед НМГ по удобству приема следует иметь в виду и такой позитивный момент, как возможность проведения законченной схемы тромбопрофилактики одним препаратом, не обременяя при этом больного и медицинский персонал процедурой перехода на иные фармакологические формы. Наконец, результаты исследования показали, что на практике «конфликта интересов» терапевтических усилий по профилактике кровопотери, с одной стороны, и антитромботической терапии — с другой, при использовании ривароксабана не отмечается.

ВЫВОДЫ

1. Приемы и методы профилактики ВТЭО при оперативном лечении переломов костей нижних конечностей требуют систематизации и рациональных схем фармакологической поддержки.
2. Применение с этой целью препарата группы НОАК ривароксабана (ксарелто) не уступает по эффективности НМГ (эноксапарин), но обнаруживает преимущества в аспекте клинической безопасности, исключая необходимость аллогемотрансфузий в связи с критичной послеоперационной кровопотерей.
3. Выбор НОАК, в частности ривароксабана, в травматологической практике при очевидном удобстве применения обеспечивает законченную схему тромбопрофилактики.
4. Необходимы дальнейшие исследования рутинного использования ривароксабана с целью профилактики ВТЭО при лечении переломов различной локализации.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R. 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.
2. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2016; 41 (1): 3–14.
3. Ageno W. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism following major orthopedic surgery: the RECORD trials. Expert review of cardiovascular therapy. 2009; 7 (6): 569–76.
4. Aglietti P., Lup D., Cuomo P., Baldini A., De Luca L. Total knee arthroplasty using a pie-crusting technique for valgus deformity. Clin. Orthop. Relat. Res. 2007; 464: 73–7.
5. Carson J.L., Terrin M.L., Noveck H., Sanders D.W., Chaitman B.R., Rhoads G.G. et al.; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N. Engl. J. Med. 2011; 365 (26): 2453–62.
6. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (26): 2765–75.
7. Lassen M.R., Borris L.C., Nakov R.L. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. N. Engl. J. Med. 2002; 34 (10): 726–30.
8. Jørgensen P.S., Knudsen J.B., Broeng L., Josephsen L., Bjerregaard P., Hagen K. et al. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. Clin. Orthop. Relat. Res. 1992; (278): 95–100.
9. Granero J., de Rada P.D., Lozano L.M., Martínez J., Herrera A. Rivaroxaban versus standard of care in venous thromboembolism prevention following hip or knee arthroplasty in daily clinical practice (Spanish data from the international study XAMOS). Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol. (English Edition). 2016; 60 (1): 44–52.
10. Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I., Gent M., Berkowitz S.D., Misselwitz F. et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty Pooled analysis of four studies. Thromb. Haemost. 2011; 105: 444–53.
11. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. Флебология. 2010; 1 (2): 37 [Savel'ev V.S., Chazov E.I., Gusev E.I., Kirienko A.I., et al. Russian clinical recommendations on diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Flebologiya. 2010; 1 (2): 37 (in Russian)].
12. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2012; 1 (63): 1–24 [Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Russian clinical recommendations. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012; 1 (63): 1–24 (in Russian)].
13. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Биоаналоги в современном здравоохранении: что нужно знать клиницисту? Клиническая фармакология и терапия. 2011; 20 (1): 18–20 [Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Biosimilar drugs in clinical practice: what clinician should know? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2011; 20 (1): 18–20 (in Russian)].
14. Long A., Zhang L., Zhang Y., Jiang B., Mao Z., Li H. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures. J. Thromb. Thrombolysis. 2014; 38 (3): 299–305.

Сведения об авторах: Каплунов О.А. — доктор мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, зав. ортопедическим отделением ГКБ №3; Бирюков С.Н. — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ; Некрасов Е.Ю. — клинический ординатор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ.

Для контактов: Каплунов Олег Анатольевич. 400005, Волгоград, ул. Советская, д. 45. Тел.: +7 (8442) 23–45–52. E-mail: volortho@mail.ru.

ИНФОРМАЦИЯ

ХII Конгресс артроскопического общества с международным участием

Москва, 10–11 ноября 2016 г.

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ, Российское артроскопическое общество,
ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России,
Департамент здравоохранения города Москвы

ТЕМАТИКА:

- Основные этапы становления Российского артроскопического общества и развитие артроскопической хирургии в России с 1996 по 2016 г.
- Применение инновационных артроскопических технологий в лечении суставной патологии.
- Использование современных биоконструктивных материалов при биологической реконструкции суставов и позвоночника.
- Инновационные технологии в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.
- Современные малоинвазивные методы лечения повреждений и заболеваний сухожильно-мышечного аппарата у спортсменов.
- Инновационные технологии в реконструкции суставного хряща.

Официальный сайт www.ator2016.com