

© Коллектив авторов, 2012

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Т.В. Кулинчик, О.Ю. Реброва, А.В. Маргиева, М.В. Авксентьева,
О.Ю. Воскресенский, Н.В. Петрова, Е.В. Рейно

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрасоцразвития России, Москва; ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»; ГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»; ФГУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург, РФ

Проведено сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности применения дабигатрана этексилата (ДЭ) и других широко используемых препаратов для первичной профилактики тромботических осложнений после ортопедических вмешательств. Ретроспективно были проанализированы 828 наблюдений из 13 ЛПУ в 10 городах РФ. Пациенты были сгруппированы по виду оперативного вмешательства: эндопротезирование крупных суставов — тазобедренного и коленного (761 (91,9%) случаев), другие ортопедические операции (67 (8,1%) случаев). Клиническую эффективность оценивали по частоте тромботических осложнений в послеоперационном периоде, безопасность — по частоте послеоперационных кровотечений при применении антикоагулянтов (АК) после операции. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития тромботических осложнений при применении ДЭ и других АК как после эндопротезирования крупных суставов (дистальный тромбоз — по 4% в подгруппе ДЭ и других АК соответственно; проксимальный тромбоз — 0% в обеих подгруппах), так и после других ортопедических операций (дистальный тромбоз — 4 и 3%, проксимальный тромбоз — 4 и 0% в подгруппе ДЭ и других АК соответственно). По частоте развития кровотечений после эндопротезирования крупных суставов также не выявлено статистически значимых различий между ДЭ и другими АК (минимальные послеоперационные кровотечения — по 1% в подгруппе ДЭ и другие АК соответственно; большие кровотечения — 0% в обеих подгруппах). В группе других ортопедических операций не отмечено ни одного случая развития кровотечений в послеоперационном периоде. Таким образом, ДЭ сопоставим по клинической эффективности и безопасности с другими широко применяемыми АК для первичной профилактики тромботических осложнений после ортопедических операций.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, антикоагулянты, ортопедические вмешательства, эндопротезирование, тромботические осложнения, профилактика.

Clinical Efficacy and Safety of Primary Thrombotic Complications Prevention after Orthopaedic Operations

T.V. Kulinchik, O.Yu. REbrova, A.V. Margieva, M.V. Avkcent'eva,
O.Yu. Voskresenskiy, N.V. Petrova, E.V. Reino

Comparative study of clinical efficacy and safety of dabigatran etexilate (DE) and other widely used anticoagulants (AC) in primary thromboprophylaxis after orthopedic interventions was performed. Retrospectively 828 patients from 13 hospitals located in 10 different Russian towns were evaluated. Seven hundred sixty one patients (91,9%) underwent total arthroplasty of either knee or hip joints and 67 patients — other orthopedic operations. Clinical efficacy of AC was evaluated by the rate of postoperative vein thrombosis, safety of AC — by the rate of postoperative bleedings. No statistically significant difference in the incidence of venous thromboembolism at DE and other AC intake after total arthroplasty (distal thrombosis — 4% [2%, 7%] and 4% [2%, 6%] in DE and other AC subgroups, respectively; proximal thrombosis — 0% [0%, 1%] in both subgroups and after other orthopaedic interventions (distal thrombosis — 4% [0%, 18%] and 3% [0%, 13%]; proximal thrombosis — 4% [0%, 18%] and [0%, 9%] in DE and other AC subgroups, respectively) was detected. The incidence of bleeding after arthroplasty also showed no significant difference between DE and other AC (minimum postoperative bleeding was 1% and 1% in DE and other AC subgroups, respectively; massive bleeding — 0% in both subgroups. No postoperative bleeding was observed after other orthopaedic interventions. Thus clinical efficacy and safety of DE is comparable to other widely used AC for thrombosis prevention.

Key words: dabigatran etexilate, anticoagulants, orthopaedic interventions, total arthroplasty, thrombotic complications, thromboprophylaxis.

На сегодняшний день эндопротезирование крупных суставов составляет до 75–80% всех опера-

ций, проводимых в ортопедических клиниках [1]. Венозные тромбозы (ВТЭ) являются серьез-

ным осложнением хирургических вмешательств в ортопедии: в отсутствие целенаправленной профилактики тромбозы глубоких вен сопровождают 40–60% операций эндопротезирования, тромбоэмболии — 4–10% операций, из которых 5% могут привести к летальному исходу [2]. Клинические исследования, проведенные в течение последних 30 лет, и их результаты, обобщенные в рамках систематических обзоров, убедительно доказывают необходимость проведения антикоагулянтной терапии с целью снижения риска возникновения ВТЭ у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам [3–7]. Клинические руководства, разработанные на основе принципов доказательной медицины, однозначно рекомендуют проводить тромбопрофилактику всем пациентам, перенесшим эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава [2, 8].

В настоящее время в большинстве стран тромбопрофилактика в ортопедии является рутинной практикой. В качестве основных средств используются различные антикоагулянты (АК), способные значительно снизить риск возникновения тромботических осложнений: нефракционированные гепарины (гепарин натрия, гепарин кальция), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия), антагонисты витамина К (варфарин), а также фондапаринукс натрия. Однако для всех них характерен ряд недостатков: необходимость частого парентерального введения, что неудобно для длительной антикоагулянтной профилактики и использования в амбулаторных условиях; труднопрогнозируемая фармакокинетика; необходимость постоянного мониторинга показателей коагулограммы; риск развития побочных эффектов (тромбоцитопении, остеопороза); возможность взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами [9].

Таким образом, сложившаяся практика профилактики ВТЭ характеризуется высоким разнообразием и нуждается в совершенствовании. Существенная часть пациентов даже в экономически развитых странах не получает оптимальной антитромботической терапии. Согласно данным глобального ортопедического регистра GLORY, объединяющего данные по эндопротезированию крупных суставов в 12 странах, рекомендации клинических руководств по профилактике ВТЭ при эндопротезировании соблюдаются лишь в 47–69% случаев [10]. Следует отметить, что симптоматические тромбозы глубоких вен выявляются иногда через несколько месяцев после операции, при этом за рубежом ВТЭ служат одной из основных причин повторной госпитализации прооперированных больных [11]. В связи с этим актуальность проблемы тромботических осложнений сохраняется, несмотря на внедрение в клиническую практику методов профилактики. Даже при получении рекомендованных АК у 0,5–1% пациентов, перенесших

эндопротезирование крупных суставов, во время нахождения в стационаре развивается ВТЭ [12]. Существующие расхождения в рекомендациях клинических руководств демонстрируют наличие спорных вопросов, касающихся проведения тромбопрофилактики [13].

В последние годы были созданы новые пероральные АК, использование которых может повысить эффективность профилактики ВТЭ. Одним из них является дабигатрана этексилат (ДЭ; прадакса®), обладающий рядом преимуществ перед уже используемыми препаратами: стандартные дозы, однократный пероральный прием, быстрое развитие эффекта, прогнозируемый фармакологический профиль, отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле, минимальное взаимодействие с пищей и лекарствами, возможность длительного использования для профилактики тромботических осложнений. Дабигатрана этексилат изучался в крупных клинических исследованиях в различных странах, которые показали, что по эффективности он не уступает существующим АК [14–16].

Эндопротезирование крупных суставов используется в России все шире. Согласно государственному заданию на оказание в 2011 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета, плановый объем высокотехнологичной медицинской помощи по числу пролеченных больных по профилю «травматология и ортопедия», среди которых существенная доля приходится на эндопротезирование, составил около 26 000 [17], с учетом регионального бюджета — около 40 000. Данный показатель ежегодно увеличивается. Разработаны Российский консенсус и протокол ведения больных по профилактике тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) [18, 19]. В то же время сведений о практике проведения профилактики ВТЭ в ЛПУ России практически нет.

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа клинической эффективности и безопасности ДЭ и других препаратов, используемых для первичной профилактики тромботических осложнений у пациентов после ортопедических операций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений, обусловленным проведением оперативного вмешательства на крупных суставах и костях, прооперированных в период с 27.10.09 по 01.02.11. В исследовании приняли участие 13 ЛПУ из 10 городов России: Москвы, Архангельска, Екатеринбурга, Иваново, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Ростова-на-Дону, Саратова, Ярославля, Чебоксар.

Критерии включения историй болезни в исследование: мужчины и женщины в возрасте старше

20 лет; плановая ортопедическая операция; назначение ДЭ или другого/других антикоагулянта(ов) для профилактики ВТЭ после ортопедической операции.

Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей интерпретацию результатов исследования, в том числе злокачественные новообразования, тяжелые травмы/повреждения головного мозга, инсульт, ВИЧ-инфекция, декомпенсированный цирроз печени с явлениями печеночной энцефалопатии, тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин), требующая гемодиализа, любые геморрагические диатезы, неконтролируемая артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 мес, желудочно-кишечные или урогенитальные кровотечения, язвенная болезнь в течение предшествующих 6 мес, повышение уровней АСТ и АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы в течение последнего месяца, аллергия к гепарину или к рентгеноконтрастным веществам.

Наблюдения, в которых отсутствовала информация о дате назначения/отмены антикоагулянта/ов, назначение антикоагулянта(ов) не соответствовало инструкции по медицинскому применению препарата, клиническим рекомендациям, стандартным схемам проведения тромбопрофилактики, были исключены из исследования на этапе предварительного анализа.

Практика проведения первичной тромбопрофилактики у пациентов при ортопедических операциях изучалась на основе данных из записей в первичной медицинской документации ЛПУ, копированных в специально разработанную индивидуаль-

ную регистрационную карту (ИРК), состоящую из 4 блоков (табл. 1).

Критерием оценки клинической эффективности ДЭ и других АК являлась частота ВТЭ в послеоперационном периоде, к которым относили дистальный и проксимальный тромбозы глубоких вен, ТЭЛА.

Безопасность ДЭ и других АК оценивали по частоте послеоперационных кровотечений при применении АК после операции. К большим кровотечениям были отнесены: фатальные кровотечения; кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина на 20 г/л и более; кровотечения, потребовавшие трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы; ретроперитонеальные кровотечения; интракраниальные кровотечения; кровотечения, потребовавшие отмены АК. Под минимальными кровотечениями понимали все кровотечения, не относящиеся к большим кровотечениям.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями ($M \pm s$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями ($Me [Q_1; Q_3]$); относительными частотами и 95% доверительными интервалами (ДИ) для бинарных признаков и в случае, если представление описательной статистики в другом виде не позволяет сделать вывод о том, в какой группе значение признака больше/меньше. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными показателями. При анализе соответствия распре-

Табл. 1. Структура ИРК

Блок	Содержание блока
Общая информация	Город, лечебное учреждение, дата поступления в стационар, дата выписки из стационара, пол и возраст пациента, вид операции, дата операции, факторы риска развития тромботических осложнений
Госпитальный предоперационный период	Наличие/отсутствие медикаментозной тромбопрофилактики, АК, разовая доза, количество приемов, дата первого приема
Госпитальный послеоперационный период:	
течение послеоперационного периода	АК, суточная доза, дата назначения/отмены препарата, лабораторные и инструментальные исследования с целью контроля тромботических осложнений
тромботические осложнения в послеоперационном периоде	Осложнение (дистальный/проксимальный тромбоз, ТЭЛА), дата диагностирования, проведенное лечение (АК, суточная доза, дата назначения/отмены препарата), консультации специалистов в связи с развитием осложнения
развитие неблагоприятных явлений (кровотечений) при проведении медикаментозной тромбопрофилактики	Вид кровотечения, источник, дата диагностирования
Амбулаторный послеоперационный период	Отметка о продолжении приема АК после выписки из стационара (АК, суточная доза, дата назначения/отмены препарата), осложнения (дистальный/проксимальный тромбоз, ТЭЛА, отметка о госпитализации пациента в связи с осложнением), неблагоприятное явление (кровотечение) (вид кровотечения, источник, отметка об обращении пациента к врачу в связи с кровотечением или госпитализацией)

лений количественных признаков нормальному закону применяли критерий Шапиро—Уилка. Для сравнения групп по количественным признакам применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. В ходе сравнения групп по качественным признакам применяли точный критерий Фишера, критерий χ^2 с поправкой Йетса. В случае, если условия применения данных методов не выполнялись, сравнение групп по качественным признакам осуществляли с помощью расчета 95% ДИ для относительных частот. При проверке статистических гипотез статистически значимыми считали результаты при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование первоначально были включены 945 историй болезни. 117 (12%) наблюдений в дальнейшем было исключено из анализа по следующим причинам: отсутствие сведений о дате назначения/отмены АК (5 больных); одновременное назначение или перекрывание приемов АК в послеоперационном периоде, которые не соответствовали клиническим рекомендациям (99); промежутки между назначением АК в послеоперационном периоде от 1 до 20 дней (8); режим дозирования ДЭ, не соответствующий инструкции по применению препарата (4).

В итоге в исследование были включены истории болезни 828 пациентов, получавших различные АК после операции как в монотерапии, так и в различных комбинациях, из них 520 (63%) женщины и 308 (37%) мужчин. Возраст пациентов составил от 20 до 93 (58 [50; 67]) лет.

Анализ эффективности и безопасности АК проводили отдельно в двух группах пациентов, сформированных по виду оперативного вмешательства: 1-я группа—эндопротезирование крупных суставов (761 (92%) больной), 2-я группа—другие ортопедические операции (67 (8%) больных).

Из 761 эндопротезирования большинство составили операции на тазобедренном суставе ($n=544$, 72%), остальные операции ($n=217$, 28%) были выполнены на коленном суставе.

Среди 67 случаев других ортопедических операций большую долю (67%) составили операции по поводу перелома бедра. Далее по частоте следовали операции по поводу перелома позвоночника (9%), перелома костей голени и гемилияминэктомии, удаления экстрамедулярной опухоли спинного мозга (по 6%). Вмешательство по поводу перелома костей таза, ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава, ревизионное эндопротезирование (санация) и остеосинтез шейки бедра встречались в выборке по 1 разу. В 3 (4,5%) случаях название ортопедической операции не было указано.

Для сравнительного анализа эффективности ДЭ и других АК каждая группа была разделена на подгруппы по виду медикаментозной тромбопро-

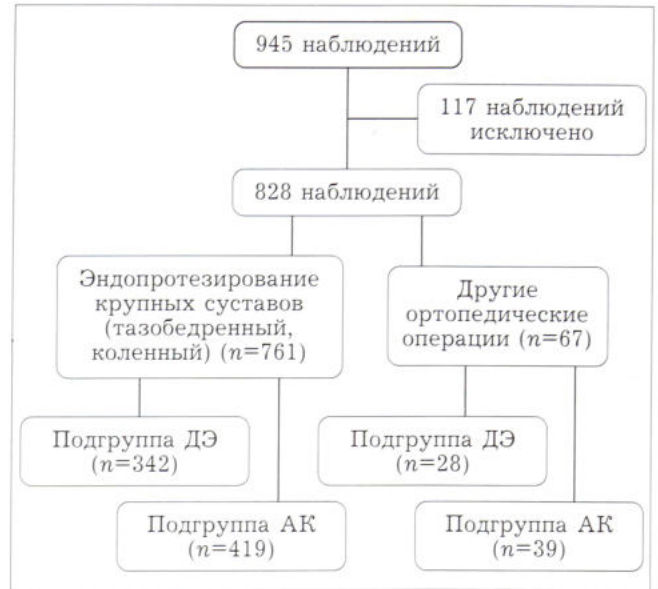


Рис. 1. Дизайн исследования.

филактики в послеоперационном периоде: подгруппа ДЭ (моно- или комбинированная терапия) — пациенты, которые получали ДЭ или комбинацию ДЭ и других АК; подгруппа АК (моно- или комбинированная терапия) — пациенты, которые получали какой-либо другой АК или комбинацию других АК, исключая ДЭ (рис. 1).

Наряду с собственно ортопедической операцией большинство пациентов — 721 (87%) человек—имели дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений, при этом у существенной части больных (45%) присутствовали одновременно несколько факторов риска (табл. 2, рис. 2).

Необходимость проведения предоперационной тромбопрофилактики при эндопротезировании до сих пор остается спорным вопросом. В нашем исследовании предоперационная медикаментозная профилактика тромботических осложнений была проведена лишь у 431 (52%) пациента. Для предоперационной профилактики использовали 4 пре-

Табл. 2. Частота встречаемости факторов риска развития тромботических осложнений

Фактор риска	Количество больных	
	абс.	%
Возраст старше 45 лет	678	81,9
Ожирение	181	21,9
Варикозное расширение вен	168	20,3
Сердечная и легочная недостаточность 2-й и более степени	104	12,6
Длительная иммобилизация больного	63	7,6
Сахарный диабет	37	4,5
Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия в анамнезе	27	3,3
Прием эстрогенов	4	0,5
Тромбофилия	1	0,1

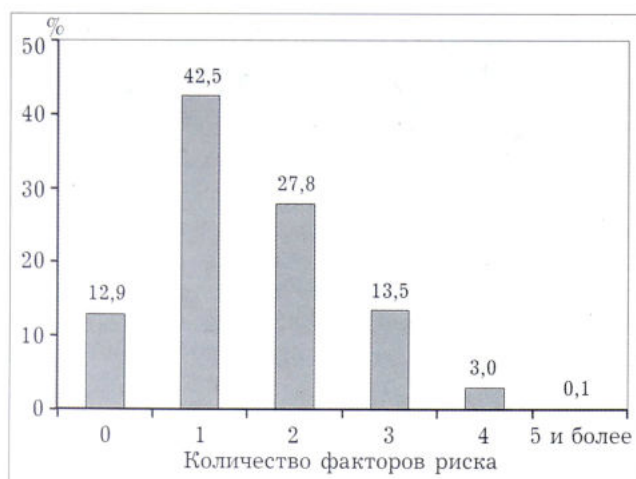


Рис. 2. Распределение (в %) включенных в исследование пациентов по количеству факторов риска у одного больного.

парата: эноксапарин натрия (клексан) — 43% случаев, надропарин кальция (фраксипарин) — 39%, гепарин натрия (гепарин) — 13%, далтепарин натрия (фрагмин) — 6% (табл. 3).

Большинству пациентов профилактика проводилась с использованием одного препарата — 701 (85%) человек. Остальные 127 (15%) пациентов получали более одного АК. Данные о частоте назна-

Табл. 3. Частота назначения различных АК в предоперационном периоде (n=431)

Антикоагулянт	Разовая доза	Количество больных	
		абс.	%
Клексан	80 мг	183	42,5
	40 мг		
	20 мг		
Фраксипарин	0,6 мл	166	38,5
	0,3 мл		
Гепарин	5000 ЕД	55	12,8
	2500 МЕ		
Фрагмин	2500 МЕ	26	6
Не указано	—	1	0,2
Всего...		431	100

чения АК и их комбинаций в послеоперационном периоде представлены в табл. 4.

Согласно данным ИРК всего 564 (68%) пациента продолжали профилактический прием АК после выписки из стационара. Среди АК, которые назначались пациентам в амбулаторном периоде, были: эноксапарин натрия (клексан), варфарин (варфарин), ДЭ (прадакса), ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС), ацетилсалициловая кислота/магния

Табл. 4. Частота назначения различных АК в послеоперационном периоде

Антикоагулянтная терапия	1-я группа		2-я группа	
	Количество больных			
	абс.	%	абс.	%
ДЭ (МОНО- ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ)				
ДЭ (прадакса)	265	77,5	14	50,0
Эноксапарин натрия (клексан) + ДЭ (прадакса)	60	17,5	9	32,1
надропарин кальция (фраксипарин) + ДЭ (прадакса)	13	3,8	—	—
гепарин натрия (гепарин) + ДЭ (прадакса)	2	0,6	3	10,7
Варфарин (варфарин) + ДЭ (прадакса)	1	0,3	—	—
ДЭ (прадакса) + гепарин натрия (гепарин) + варфарин (варфарин)	1	0,3	—	—
Гепарин натрия (гепарин) + эноксапарин натрия (клексан) + ДЭ (прадакса)	—	—	2	7,2
Всего...	342	100	28	100
ДРУГИЕ АК (МОНО- ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ)				
Эноксапарин натрия (клексан)	211	50,4	4	10,3
Надропарин кальция (фраксипарин)	141	33,7	—	—
Далтепарин натрия (фрагмин)	27	6,4	—	—
Надропарин кальция (фраксипарин) + варфарин (варфарин)	12	2,9	—	—
Гепарин натрия (гепарин)	8	1,9	22	56,4
Эноксапарин натрия (клексан) + варфарин (варфарин)	8	1,9	—	—
Надропарин кальция (фраксипарин) + гепарин натрия (гепарин) + варфарин (варфарин)	4	0,9	1	2,6
Надропарин кальция (фраксипарин) + гепарин натрия (гепарин)	2	0,5	2	5,1
Гепарин натрия (гепарин) + эноксапарин натрия (клексан)	2	0,5	9	23,0
Гепарин натрия (гепарин) + варфарин (варфарин)	—	—	1	2,6
Эноксапарин натрия (клексан) + надропарин кальция (фраксипарин)	2	0,5	—	—
Эноксапарин натрия (клексан) + фондапаринукс натрия (арикстра)	1	0,2	—	—
Эноксапарин натрия (клексан) + гепарин натрия (гепарин) + варфарин (варфарин)	1	0,2	—	—
Всего...	419	100	39	100

гидроксид (кардиомагнил). В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, касающийся оптимальной длительности профилактики ВТЭ в послеоперационном периоде, в том числе на амбулаторном этапе. В нашем исследовании длительность приема АК с учетом амбулаторного назначения после выписки из стационара составила от 0 до 113 (12 [10; 16]) дней. В случаях, когда тромботические осложнения развивались в течение суток после проведения операции, АК назначались с целью лечения тромбозов.

Результаты сравнения подгрупп по исходным признакам представлены в табл. 5. Выявлено, что в подгруппе ДЭ 1-й группы в предоперационном периоде антикоагулянтная терапия использовалась достоверно реже. Возможно, это связано с тем, что ДЭ не применяется для предоперационной профилактики тромботических осложнений, а в случае, когда какой-то АК использовался ранее, врачи предпочитают продолжать его применение; в тех же случаях, когда предоперационная профилактика не проводилась, ничто не препятствует назначению ДЭ в послеоперационном периоде.

Во 2-й группе подгруппы сравнения статистически значимо различались по возрасту пациентов, числу факторов риска развития тромботических осложнений и факту проведения антикоагулянтной терапии в предоперационном периоде. Так, ДЭ назначали более молодым пациентам и пациентам с меньшим числом факторов риска. Как и при эндопротезировании крупных суставов, частота применения антикоагулянтной терапии в

предоперационном периоде также была меньше в подгруппе ДЭ.

Послеоперационные тромботические осложнения отмечались у 33 (4%) пациентов; у 32 пациентов развился дистальный тромбоз глубоких вен (4% от общего числа пациентов), у 3 пациентов — проксимальный тромбоз глубоких вен (0,4%) (у 2 из 33 пациентов были выявлены как дистальный, так и проксимальный тромбоз). ТЭЛА не зарегистрирована ни у одного пациента.

Среди 32 дистальных тромбозов было 15 (47%) симптоматических и 17 (53%) бессимптомных, из 3 проксимальных тромбозов — 2 симптоматических и 1 бессимптомный.

По частоте развития тромботических осложнений в группах не было выявлено статистически значимых различий при применении ДЭ (в моно- или комбинированной терапии) и других АК (табл. 6).

Таким образом, можно утверждать, что в сложившейся российской клинической практике при эндопротезировании крупных суставов эффективность послеоперационного применения ДЭ не уступает другим схемам профилактики ВТЭ. Выявленные статистически значимые различия между подгруппами по частоте предоперационной антикоагулянтной терапии (см. табл. 5) в данном случае не влияют на трактовку полученных результатов, так как отсутствие введения АК в предоперационном периоде в подгруппе ДЭ могло только снизить, но никак не повысить эффективность тромбопрофилактики.

Табл. 5. Сравнение подгрупп, получавших различную антикоагулянтную терапию, по исходным признакам

Признак	1-я группа			2-я группа		
	подгруппа ДЭ	подгруппа АК	p	подгруппа ДЭ	подгруппа АК	p
Пол, ж/м (%; 95% ДИ)	218/124 (64 [59; 69])/ (36 [31; 41])	257/162 (61 [56; 66])/ (39 [34; 44])	0,544 ^a	18/10 (64 [44; 81])/ (36 [19; 56])	27/12 (69 [52; 83])/ (31 [17; 48])	0,872 ^a
Возраст, полных лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	58 [51; 65]	57 [50; 66]	0,917 ^b	51 [29; 70]	71 [51; 81]	0,003 ^b
Количество факторов риска у одного больного ^c , Me [Q ₁ ; Q ₃]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,515 ^b	1 [1; 2]	2 [2; 3]	0,005 ^b
Наличие антикоагулянтной терапии в предоперационном периоде (%; 95% ДИ)	104 (30 [25; 35])	279 (67 [62; 72])	<0,001 ^a	10 (36 [19; 56])	38 (97 [87; 100])	<0,001 ^a

Примечание. ^a — χ^2 с поправкой Йетса, ^b — Критерий Манна—Уитни, ^c — возраст старше 45 лет, ожирение, варикозное расширение вен, хроническая сердечная недостаточность и/или дыхательная недостаточность 2-й и более степени, длительная иммобилизация больного, сахарный диабет, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия в анамнезе, прием эстрогенов, тромбофилия.

Табл. 6. Частота развития тромботических осложнений после ортопедических операций

Признак	1-я группа		2-я группа	
	подгруппа ДЭ	подгруппа АК	подгруппа ДЭ	подгруппа АК
Наличие дистального тромбоза вен (%; 95% ДИ)	14 (4 [2; 7])	16 (4 [2; 6])	1 (4 [0; 18])	1 (3 [0; 13])
Наличие проксимального тромбоза вен (%; 95% ДИ)	0 (0 [0; 1])	2 (0 [0; 1])	1 (4 [0; 18])	0 (0 [0; 9])

Статистически значимые различия в исходных характеристиках подгрупп, получавших ДЭ и другие АК, не позволяют делать заключение о причинно-следственных связях между приемом отдельных АК и эффективностью тромбопрофилактики. Можно только констатировать отсутствие различий в эффективности ДЭ в моно- или комбинированной терапии и других схем применения АК.

Несмотря на доказанную во многих исследованиях эффективность медикаментозной тромбопрофилактики при ортопедических вмешательствах, соотношение риск/польза при использовании АК остается предметом обсуждения. В настоящем исследовании у 159 пациентов развивались неблагоприятные явления в виде кровотечений. В 149 случаях это были интраоперационные кровотечения, которые не учитывались в сравнительном анализе безопасности, так как ДЭ не назначался пациентам в предоперационном периоде и не мог стать причиной развития кровотечений во время операции. Таким образом, были проанализированы 10 случаев развития послеоперационных кровотечений (6% от общего числа кровотечений). Среди них наиболее частым источником минимального кровотечения была послеоперационная рана — 6 и 3 случая в подгруппах АК и ДЭ соответственно после эндопротезирования крупных суставов. Из 828 наблюдений только в одном случае развилось большое кровотечение — на фоне приема эноксапарина натрия (клексана) в суточной дозе 40 мг после эндопротезирования коленного сустава.

Во 2-й группе не развилось ни одного минимального кровотечения в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Типичная практика антикоагулянтной терапии при проведении ортопедических операций характеризовалась следующими особенностями:

- довольно высокая частота использования нерациональных схем тромбопрофилактики (12%);
- низкая частота использования АК в предоперационном периоде (52%);
- преимущественное применение двух низкомолекулярных гепаринов — эноксапарина натрия и надропарина кальция (в монотерапии и в комбинациях);
- сохраняющаяся довольно высокая частота применения гепарина натрия — 12,8%;
- большое разнообразие комбинаций АК, включающих 2–3 препарата;
- низкая частота тромботических осложнений (4%);
- довольно высокая частота неблагоприятных явлений (19%), большинство из которых, однако, представлено минимальными интраоперационными кровотечениями по дренажу.

2. Дабигатрана этексилат сопоставим по эффективности безопасности с другими широко применяемыми АК для первичной профилактики

тромботических осложнений у пациентов после ортопедических операций.

Благодарность

Авторский коллектив выражает благодарность Н.Н. Логачевой за техническую помощь в выполнении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загородний Н.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений у ортопедических больных при эндопротезировании крупных суставов: Материалы симпозиума «Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии». М.; 2002: 34–40.
2. 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(suppl): 381–453.
3. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004; 126 (3 Suppl): 338–400.
4. Testroote M., Stigter W., de Visser D.C., Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD006681.
5. Samama C.M., Clergue F., Barre J., Montefiore A., Ill P., Samii K. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. Arar Study Group. Br. J. Anaesth. 1997; 78 (6): 660–665.
6. Mismetti P., Laporte S., Zufferey P., Epinat M., Decousus H., Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. J. Thromb. Haemost. 2004; 2 (7): 1058–1070.
7. Francis C.W., Pellegrini V.D. Jr, Marder V.J., Totterman S., Harris C.M., Gabriel K.R. et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. JAMA. 1992; 267 (21): 2911–2915.
8. Nicolaidis A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Breddin H.K., Goldhaber S.Z., Hull R. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int. Angiol. 2006; 25 (2): 101–161.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; Т. 4, Вып. 2.
10. Friedman R.J., Gallus A.S., Cushner F.D., Fitzgerald G., Anderson F.A. Jr et al. Physician compliance with guidelines for deep-vein thrombosis prevention in total hip and knee arthroplasty. Curr. Med. Res. Opin. 2008; 24 (1): 87–97.
11. Pellegrini V.D. Jr, Donaldson C.T., Farber D.C., Lehman E.B., Evarts C.M. The Mark Coventry Award: Prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. Clin. Orthop. Relat. Res. 2006; 452: 21–7.
12. Januel J.M., Chen G., Ruffieux C., Quan H., Douketis J.D., Crowther M.A. et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. JAMA. 2012; 307 (3): 294–303.
13. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, Hirsh J. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee

- arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? Chest. 2009; 135 (2): 513–20.
14. Eriksson B., Dahl O., Rosencher N. Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370 (9591): 949–956.
15. Eriksson B., Dahl O., Rosencher N. Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. 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; 5 (11): 2178–2185.
16. Eriksson B., Friedman R. Dabigatran etexilate: pivotal trials for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2009; 15, Suppl 1: 25–31.
17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 31 декабря 2010 г. N 1248н г. Москва. «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета». Приложение 3. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/1155>
18. Российский консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбозмоболических осложнений». М., 2000.
19. Протокол ведения больных. Профилактика тромбозмоболемии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах. Приложение к приказу Минздрава России от 09.06.2003 г. N 233.

Сведения об авторах: Кулиничик Т.В. — младший науч. сотр. НИЛ биостатистики НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) РНИМУ; Реброва О.Ю. — доктор мед. наук, зав. НИЛ биостатистики НИИ КЭЭФ РНИМУ; Маргиева А.В. — аспирантка кафедры управления и экономики фармации фармацевтического факультета Первого МГМУ; Авксентьева М.В. — доктор мед. наук, зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ; Петрова Н.В. — канд. мед. наук, врач-клинический фармаколог ННИИТО; Воскресенский О.В. — канд. мед. наук, старший научн. сотр., зав. травматолого-ортопедическим отделением №2 СарНИИТО; Рейно Е.В. — научн. сотр. отделения ортопедии №1 Уральского НИИТО.

Для контактов: Авксентьева Мария Владимировна. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14. Тел.: +7 (499) 245-38-07. E-mail: niikeef@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2012

ЯТРОГЕННЫЕ НЕВРОПАТИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.Г. Савицкая, Д.М. Абдраязкова, Д.С. Янкевич, Э.В. Павлов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, РФ

Представлены результаты ретроспективного клинико-электронейромиографического анализа данных 420 пациентов с мононевропатиями различного генеза (травматическими и нетравматическими), среди которых у 48 (11,4%) мононевропатии имели ятрогенную природу. Наиболее часто ятрогенному повреждению подвергались лучевой (48%) и малоберцовый (28%) нервы. Значительная часть ятрогенных повреждений нервов в представленной выборке пациентов была обусловлена ошибками в предоперационном планировании и нарушением техники оперативного вмешательства, что в первую очередь обусловлено отсутствием настороженности хирургов в отношении возможного повреждения нерва. Проведенный анализ показал, что у большинства пациентов ятрогенного повреждения нервов можно было избежать. Обсуждаются вопросы предотвращения ятрогений путем оптимизации хирургической и особенно травматологической тактики.

Ключевые слова: мононевропатии, ятрогенное повреждение нервов, электромиография, интраоперационный мониторинг.

Iatrogenic Neuropathy of Extremity Peripheral Nerves

N.G. Savitskaya, D.M. Abdrazzyakova, D.S. Yankevich, E.V. Pavlov

Retrospective clinical-ENMG analysis of data on 419 patients with mononeuropathy of different genesis (traumatic and nontraumatic) was presented. In 48 patients (11.4%) out of them mononeuropathy was of iatrogenic character. Neuropathy of radial and peroneal nerves was detected more often, 48% and 28%, respectively. Main causes of nerve injury were the mistakes in preoperative planning and inobservance of operative technique. It was showed that in most cases iatrogenic injury of nerve could be avoided. The ways of iatrogenic neuropathy prevention included the optimization of surgical and particularly traumatologic tactics.

Key words: mononeuropathy, iatrogenic nerve injury, ENMG, intraoperative monitoring

Ятрогенные, т.е. возникшие вследствие диагностических и/или лечебных вмешательств и процедур, повреждения периферических нервов явля-

ются актуальной междисциплинарной проблемой. По данным различных авторов, доля ятрогенных травм периферических нервов составляет от 7 до