

© Коллектив авторов, 2012

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНОКСАПАРИНА И ДАБИГАТРАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

В.Ю. Мурyleв, Я.А. Рукин, П.М. Елизаров, А.Г. Жучков, Д.И. Терентьев

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития России, ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы

Проведена сравнительная оценка применения дабигатрана этексилата и эноксапарина натрия для профилактики тромбозов в системе нижней полой вены в раннем послеоперационном периоде у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава. 74 пациента (1-я группа) в качестве профилактики получали дабигатрана этексилат, 127 — эноксапарин натрия. В 1-й группе частота тромбозов составила 1,35%, а во 2-й — 2,4%. Объемы периоперационной кровопотери в группах существенно не различались. Иных геморрагических осложнений отмечено не было. Показано, что дабигатрана этексилат при более удобном пероральном способе введения сопоставим по эффективности и безопасности с эноксапарином натрия.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, тромбоз, дабигатрана этексилат, эноксапарин натрия, профилактика.

Use of Enoxaparin and Dabigatran for Thrombosis Prevention AFTER Total Knee Replacement

V.Yu. Murylev, Y.A. Rukin, P.M. Elizarov, A.G. Zhuchkov, D.I. Terentiev

Comparative analysis of dabigatran etaxilate and enoxaparin sodium use for prevention of vena cava inferior system thrombosis in patients after total knee replacement in early postoperative period was performed. In 74 patients (1st group) dabigatran etaxilate and in 127 (2nd group) enoxaparin sodium was used as a preventive measure. The rate of thrombosis made up 1.35% and 2.4% in the first and second groups, respectively. No significant difference in the volume of perioperative blood loss between the groups was noted. No other hemorrhagic complications were observed. It was shown that in more convenient peroral administration the dabigatran etaxilate efficacy and safety was comparable to enoxaparin sodium.

Key words: total knee replacement, thrombosis, dabigatran etaxilate, enoxaparin sodium, prevention.

Тотальное эндопротезирование как метод лечения тяжелых заболеваний и травм коленного сустава получило широкое распространение в России и в мире. Несмотря на высокое развитие техники, тотальное эндопротезирование коленного сустава остается довольно травматичной операцией. Одними из наиболее частых, грозных и опасных осложнений данного вмешательства являются тромбозы в системе нижней полой вены и тромбоэмболия легочной артерии. Частота тромбозов глубоких вен после цементного тотального эндопротезирования коленного сустава может достигать 50–72%. По данным Y. Kim [7], изолированные тромбозы вен голени после операции были выявлены в 23,8–60% случаев, проксимальные тромбозы — в 3–20% случаев.

С целью профилактики указанных осложнений применяются эластичная компрессия вен нижних конечностей и препараты, влияющие на различные звенья системы свертывания крови. Чаще всего в клинической практике используются фракци-

онированные гепарины (надропарина кальциевая соль, эноксапарин натрий, дельтапарина натриевая соль и др.) Эти препараты относятся к группе антикоагулянтов прямого действия — непрямым антагонистам тромбина. Они активируют анти-тромбин III, что приводит к угнетению образования и активности фактора Ха и тромбина. Основным их недостатком является необходимость парентерального введения, преимуществом по сравнению с обычным гепарином — меньшая кратность введения.

В последнее время в России и в мире стали применяться антикоагулянты прямого действия с пероральным способом введения. По своей эффективности [6] и безопасности [8] они не уступают традиционным фракционированным гепаринам.

Один из таких препаратов — дабигатрана этексилат (прадакса). В отличие от гепаринов он является прямым ингибитором тромбина [5]. Преимуществами дабигатрана являются пероральный способ введения и отсутствие необходимости монито-

ринга показателей свертываемости крови, что позволяет продолжать профилактику тромбозов после выписки из стационара [1–4].

Целью нашего исследования являлось сравнение эффективности и безопасности применения парентерального антикоагулянта эноксапарина натрия (клексан) и перорального антикоагулянта дабигатрана этексилата (прадакса) с целью профилактики тромбозов в системе нижней полой вены и тромбоэмболий легочной артерии в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. Также проведен анализ интра- и послеоперационной дренажной кровопотери. Изучены послеоперационные реакции и осложнения, которые могли быть связаны с введением антикоагулянтов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы включили в исследование 201 пациента, которым в период с января 2010 г. по август 2011 г. на базе Городского центра эндопротезирования костей и суставов в ГКБ им. С.П. Боткина было выполнено первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава. Из них 8 больным двухэтапно прооперировали оба коленных сустава (срок между операциями составил от 3 до 16 мес). Таким образом, всего было проведено 209 вмешательств.

Среди пациентов было 155 (77,1%) женщин и 46 (22,9%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 58,4 года (от 32 лет до 81 года). В качестве имплантатов для первичного эндопротезирования использовались протезы Zimmer NexGen (108 (51,7%) операций), Stryker Scorpio NRG (87 (41,6%) операций), DePuy PFC Sigma (14 (6,7%) операций).

В исследование не включали пациентов со значительными дефектами бедренной и (или) большеберцовой кости, требующими имплантации дополнительных блоков и стержней; пациентов, имеющих в анамнезе тромбозы вен нижних конечностей или тромбоэмболию легочной артерии, заболевания крови и коагулопатии, а также тех, кто вынужден по тем или иным причинам постоянно принимать антикоагулянты. Следует отметить, что в исследование вошли только те больные, которым выполнялась спинномозговая анестезия без дополнительной установки эпидурального катетера.

Пациенты были разделены на две группы. 74 (36,8%) больных 1-й группы получали дабигатрана этексилат, 127 (63,2 %) пациентов 2-й группы — эноксапарин натрия. Дабигатран назначался *per os* по следующей схеме: 110 мг спустя 4 ч после окончания операции, затем по 220 мг ежедневно в течение 10 дней. Эноксапарин вводили подкожно в переднюю брюшную стенку по 40 мг за 12 ч до операции, через 12–20 ч после операции, далее ежедневно в течение 10 дней. Оба коленных сустава в 1-й группе оперированы у 3 пациентов, во 1-й — у 5; антикоагулянты при второй операции назначались по аналогичным схемам.

На 7-е сутки после операции всем пациентам проводилось дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей. В случае подозрения на тромбоз вен нижних конечностей (выраженный отек оперированной или контралатеральной нижней конечности, лихорадка при отсутствии гематом и воспалительных изменений послеоперационной раны, рекомендации ангиохирурга) исследование выполнялось дополнительно и в другие сроки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе получавших дабигатрана этексилат, по данным послеоперационных ангиосканирований, тромбоз вен нижних конечностей выявлен в 1 (1,35%) случае. При этом у пациентки уже на 4-е сутки после операции обращал на себя внимание отек оперированной конечности. При ангиосканировании на 4-е сутки выявлен тромбоз глубоких вен голени, подколенной вены и поверхностной бедренной вены до уровня средней трети бедра с флотацией верхушки тромба на протяжении 2 см. В тот же день в экстренном порядке выполнена перевязка поверхностной бедренной вены выше уровня флотирующей части. Дабигатрана этексилат был отменен, начато подкожное введение нефракционированного гепарина по 7500 ЕД 4 раза в день под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) крови. По данным ангиосканирования на 7-е сутки динамика отсутствовала; на 14-е сутки отмечена частичная реканализация тромба вен голени и подколенной вены, назначен варфарин в дозе 5 мг внутрь в сутки. Спустя 5 дней при достижении показателя международного нормализованного отношения (МНО) 2,47 гепарин был отменен, пациентка выписана под наблюдением ангиохирурга по месту жительства. Спустя полгода после операции пациентка жива, продолжает принимать варфарин.

Также в этой группе пациентов внеплановое ангиосканирование вен нижних конечностей выполнялось еще в 9 (12,2%) случаях. Ни во время этих ангиосканирований, ни во время плановых исследований на 7-е сутки тромбозов выявлено не было.

Во 2-й группе пациентов, получавших после операции эноксапарин натрия, тромбоз вен нижних конечностей выявлен в 3 (2,4%) наблюдениях. В одном случае это был флотирующий тромбоз поверхностной бедренной вены с флотацией головки тромба на протяжении 3 см на границе проксимальной и средней трети бедра. Данный тромбоз не сопровождался клинической симптоматикой и был выявлен при плановом обследовании на 7-е сутки. В тот же день в экстренном порядке имплантирован кава-фильтр, эноксапарин натрия отменен, начата терапия нефракционированным гепарином в дозировке 5000 ЕД 4 раза в день подкожно под контролем АЧТВ. При ангиосканировании на 10-е сутки флотация тромба сохранялась, на 16-е сутки — отсутствовала; начат прием вар-

фарина по 5 мг в сутки. При достижении МНО 2,71 через 6 дней после начала приема варфарина гепарин отменен, пациентка выписана под амбулаторное наблюдение ангиохирурга. Спустя 3 мес больная жива, отмечается частичная реканализация тромба, прием варфарина продолжен.

Во втором случае без клинической симптоматики при ангиосканировании на 7-е сутки выявлен окклюзивный тромбоз глубоких вен голени и подколенной вены с оперированной стороны без признаков флотации тромба. Эноксапарин натрия отменен, назначен гепарин по 7500 ЕД 4 раза в день подкожно под контролем АЧТВ. На УЗДГ через 6 дней без динамики. Пациентка переведена на варфарин 7,5 мг внутрь, по достижении контрольных цифр МНО гепарин отменен, пациентка выписана под наблюдение ангиохирурга. Спустя 6 мес пациентка жива, имеет место реканализация тромба.

В третьем случае на фоне отека оперированной голени на 7-е сутки после операции выявлен тромбоз суральной вены с оперированной стороны. Эноксапарин натрия отменен, начато введение нефракционированного гепарина 7500 ЕД 4 раза в день подкожно под контролем АЧТВ. Через 10 сут отмечена полная реканализация тромба, гепарин отменен, пациент выписан на амбулаторное лечение.

Внеплановое ангиосканирование в этой группе выполнено 17 (13,4%) больным; тромбозов выявлено не было.

Анализ интраоперационной и дренажной (в течение суток после операции) кровопотери показал следующее. Средняя интраоперационная кровопотеря в 1-й группе составила 413,3 (310–1160) мл, во 2-й группе — 427,1 (230–1300) мл, средняя дренажная кровопотеря — 530 (310–1510) мл и 495,3 (270–1200) мл соответственно.

Эритроцитарную массу в 1-й группе переливали 39 (52,7%) пациентам, во 2-й — 65 (51,2%).

Других кровотечений на фоне приема антикоагулянтов в обеих группах зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ

1. Результаты применения дабигатрана этексилата для профилактики тромбозов вен нижних конечностей после тотального эндопротезирования коленного сустава в стандартных случаях по сво-

ей эффективности сопоставимы с результатами применения эноксапарина натрия.

2. Уровни интраоперационной и послеоперационной кровопотери и потребность в препаратах крови в обеих группах существенно не отличаются.

3. Оба препарата показали высокий уровень безопасности в отношении геморрагических осложнений.

4. При прочих равных условиях применение дабигатрана этексилата более удобно ввиду перорального способа его введения. Однако при невозможности перорального приема препаратов (в частности, у некоторых пациентов в реанимационных отделениях) подкожное введение фракционированных гепаринов является более оправданным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности // Вестн. травматол. ортопед. — 2010. — № 1. — С. 35–38.
2. Копенкин С.С., Бут-Гусаим А.Б., Скороглядоев А.В. и др. Система профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматолого-ортопедических отделениях стационаров // Вестн. РУДН. — 2008. — № 6. — С. 141–150.
3. Копенкин С.С., Скороглядоев А.В. Проблемы профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов // Вестн. травматол. ортопед. — 2009. — № 3. — С. 69–73.
4. Омеляновский В.В., Загородний В.В., Маргиева А.В., Цфасман Ф.М. Клинико-экономический подход эффективности и безопасности методов профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах // Хирургия. — 2010. — № 5. — С. 72–81.
5. Хорев Н.Г., Момот А.П., Залозный Д.А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы) // Фарматека. — 2010. — № 18/19. — С. 20–26.
6. Eriksson B., Dahl O., Buller H. et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial // J. Thromb. Haemost. — 2005. — № 3. — P. 103–111.
7. Kim Y.H. The incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented knee replacement // J. Bone Jt Surg. (Br). — 1990. — Vol. 72. — P. 779–783.
8. Russell D., Roger D., Bergqvist D. Assessing the safety profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis // Clin. Appl. Thromb. Hemostasis. — 2009. — Vol. 15, № 4. — P. 377–388.

Сведения об авторах: *Мурылев В.Ю.* — доктор мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Первого МГМУ; *Рукин Я.А.* — канд. мед. наук, ассистент той же кафедры; *П.М.Елизаров* — канд. мед. наук, доцент той же кафедры; *Жучков А.Г.* — канд. мед. наук, врач ГКБ им. С.П. Боткина; *Терентьев Д.И.* — канд. мед. наук, врач ГКБ им. С.П. Боткина.

Для контактов: Рукин Ярослав Алексеевич. 143902, г. Балашиха, ул. Зеленая, дом. 32, к. 2, кв. 72. Тел.: 8(910) 477-97-11. E-mail: yarbarmaley@rambler.ru