С.С. Копенкин, к.м.н., ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности

Достижения медицины последних десятилетий позволили существенно уменьшить частоту послеоперационных осложнений (инфекция области хирургического вмешательства, госпитальная пневмония, кровопотеря, пролежни) в ортопедической хирургии и обусловленную ими летальность. Однако количество послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) – тромбоза вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – не имеет тенденции к снижению, что в значительной степени может быть объяснено изменением возрастного состава пациентов и увеличением числа операций у лиц пожилого возраста [2].

Известно, что после 50 лет риск развития ВТЭО повышается каждое последующее десятилетие жизни в 1,1 раза [11]. В нашей клинике за последние 3 года число больных старше 70 лет выросло в 1,8 раза. За это же время общая послеоперационная летальность уменьшилась в 2,6 раза, а послеоперационная летальность от ТЭЛА увеличилась в 1,5 раза. После операций по поводу повреждений и заболеваний тазобедренного сустава тромбоз глубоких вен при ультразвуковом ангиосканировании вен нижних конечностей был обнаружен у 35 (34,3%) пациентов (все – старше 60 лет) из 102 обследованных. Данные о высокой частоте ВТЭО в ортопедической хирургии приводят и другие авторы [10]. ТЭЛА становится основной причиной летальности больных в травматолого-ортопедических отделениях стационаров [5]. Увеличению частоты ВТЭО в России способствует ряд факторов, среди которых можно отметить недооценку врачами хирургических специальностей степени опасности развития ВТЭО, значительную длительность предоперационного периода, выполнение большого числа операций в отсроченном порядке, ограниченные возможности ранней реабилитации пациентов, недостаточное финансирование, трудность подбора дозы и контроля лечения пероральными препаратами, низкий комплайенс (приверженность лечению) на амбулаторном этапе.

Общепризнано, что все пациенты с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата, приводящими к ограничению подвижности (иммобилизации), имеют высокий риск развития опасных для жизни ВТЭО и нуждаются в применении профилактических мер. Профилактика ВТЭО должна проводиться всем больным с ограниченной из-за травмы или операции двигательной активностью в соответствии с разработанными международными рекомендациями, адаптированными к российским условиям. У пациентов с повреждениями, подвергающихся оперативному лечению в отсроченном порядке, профилактика ВТЭО должна начинаться непосредственно после травмы независимо от срока выполнения вмешательства. В алгоритм предоперационного обследования таких пациентов целесообразно включение исследования вен ног (ультразвуковое ангиосканирование).

В широкой клинической практике в нашей стране частота применения современных способов профилактики ВТЭО не всегда соответствует международным клиническим рекомендациям, нередко используются неадекватные дозировки антикоагулянтов, недостаточны сроки их применения [1, 4]. Такое положение в значительной степени обусловлено сложностями, с которыми сталкивается практический врач при проведении профилактики ВТЭО больным группы высокого риска. Опросы врачей, предпринятые нами в разных регионах России, показывают, что «приверженность» травматологов-ортопедов к профилактике ВТЭО существенно зависит от простоты и удобства применения имеющихся средств.

Задачи профилактики ВТЭО в отечественной ортопедической хирургии стали успешнее решаться после появления низкомолекулярных гепаринов и внедрения в клиническую практику протоколов профилактики. Немаловажное значение имело также привлечение внимания травматологов-ортопедов к современным способам профилактики и лечения этих осложнений на симпозиумах, конгрессах, в медицинской печати. Предпринятые усилия дали реальный положительный результат: по данным международного исследования ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patient at Risk of Venous Thrombosis in the Acute Hospital Care Setting), частота применения современных способов профилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава во включенных в исследование российских клиниках не отличалась от общемировой (табл. 1). К сожалению, при оперативном лечении переломов бедра и других ортопедических вмешательствах профилактика проводилась в 2-4,5 раза реже, чем требуется [6].

В настоящее время общепризнано, что введение антикоагулянтов после оперативных вмешательств в области тазобедренного сустава (эндопротезирование, остеосинтез при переломах бедра и таза) должно продолжаться не менее 5 нед [3, 10]. Однако в реальной клинической практике применение гепаринов после выписки пациентов из стационара затруднено как из-за организационных, так и из-за финансовых проблем, а использование непрямых антикоагулянтов связано с большими сложностями. Назначение непрямого антикоагулянта варфарина требует подбора дозы в течение 4-5 дней для достижения оптимального показателя МНО (международного нормализованного отношения) 2,0-3,0. Это нередко представляет сложности для врачей хирургических специальностей и приводит к задержке выписки пациентов из стационара. В послеоперационном периоде применение варфарина сопряжено с необходимостью соблюдения диеты (из-за значительного взаимодействия препарата с пищей) и регулярного определения МНО, что весьма непросто для ограниченно подвижных пациентов после ортопедических вмешательств. Кроме того, препарат обладает узким «терапевтическим окном», действие его развивается и заканчивается медленно, сопровождается повышенной частотой кровотечений и малоэффективно у больных с высоким риском возникновения ВТЭО.

Последнее десятилетие отмечено активным поиском новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов для профилактики и лечения ВТЭО. По механизму действия их можно разделить на ингибиторы Ха фактора – фондапаринукс, идрапаринукс, апиксабан, ривароксабан и ингибиторы IIа фактора (тромбина) – лепирудин, бивалирудин, аргатробан, дабигатран. **Для практикующего ортопеда-травматолога желательно, чтобы лекарственный препарат мог применяться после оперативного вмешательства, обладал достаточной эффективностью, характеризовался быстрым развитием и окончанием действия, был безопасным (низкий риск кровотечений и возможность применения у пожилых больных), назначался перорально в фиксированной дозе пациентам с разной массой тела, не взаимодействовал с пищевыми продуктами и другими лекарствами, не требовал рутинного мониторинга антикоагулянтной активности.**

В нашей стране в сентябре 2009 г. был зарегистрирован предназначенный для профилактики ВТЭО после ортопедических операций новый пероральный антикоагулянт – дабигатрана этексилат (торговое название Прадакса®)*. Мы обращали внимание на этот препарат в опубликованной ранее статье, посвященной профилактике ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [3]. Дабигатрана этексилат после приема внутрь быстро и полностью путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран – активный конкурентный прямой ингибитор тромбина. Дабигатран ингибирует свободный и фибринсвязанный тромбин, который играет центральную роль в финальном этапе коагуляционного каскада, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Поскольку тромбин в каскаде коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение его активности препятствует образованию тромба. Выявлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Установлена низкая способность связывания дабигатрана с белками плазмы. Выводится дабигатран через почки в неизмененном виде (около 85%) и с желчью.

*Препарат Прадакса® зарегистрирован в Украине в 2010 г.

Опубликованы данные ряда международных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения дабигатрана для профилактики ВТЭО после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. По результатам исследований препарат был одобрен в Европе для применения у этой группы пациентов.

В многоцентровое (60 центров в Европе и 2 центра в Южной Африке) рандомизированное двойное слепое исследование BISTRO II [7] были включены 1949 пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. У 75% из них проводилось сравнение эффективности применения дабигатрана этексилата в дозе 50, 150, 225 мг дважды в сутки и 300 мг один раз в сутки (1070 пациентов) и одного из низкомолекулярных гепаринов – эноксапарина, вводимого по 40 мг подкожно один раз в сутки (394 пациента). Первый раз дабигатран назначали через 1-4 ч после хирургического вмешательства, эноксапарин – вечером накануне операции. Профилактика антикоагулянтами продолжалась 6-10 сут после хирургического вмешательства, а наблюдение – 4-6 нед. Частота ВТЭО при применении дабигатрана в суточной дозе 300 мг и более была статистически достоверно ниже, чем при применении эноксапарина, при суточной дозе дабигатрана 100 мг достоверных различий с эноксапарином не выявлено. При использовании дабигатрана в дозе 300 мг в сутки и выше отмечена большая частота кровотечений по сравнению с таковой при применении эноксапарина. Исследование продемонстрировало эффективность дабигатрана в дозе 100-300 мг в сутки.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование RE-NOVATE (The Prevention of Venous Thromboembolism after Total Hip Replacement) [8] было включено более 3 тыс. пациентов (около 56% из них – женщины), средний возраст которых составлял 63,8-64,6 года. Проводилось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения дабигатрана и эноксапарина для профилактики ВТЭО у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Дабигатран назначался в дозе 220 или 150 мг один раз в сутки (первый прием через 1-4 ч после операции в половинной дозе). Пациентам с нестабильной гемодинамикой препарат назначался на следующий день после операции в полной дозе. Эноксапарин вводился по 40 мг подкожно один раз в сутки, первая доза – вечером накануне операции. Профилактика антикоагулянтами продолжалась в течение 28-35 (в среднем 32-33) сут в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Разрешалось назначение аспирина, нестероидных противовоспалительных средств (ингибиторов циклооксигеназы), дополнительное применение компрессионного трикотажа. Билатеральная флебография проводилась на 28-35-й день. Первичными конечными точками были случаи тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА и все летальные случаи. Изучалась частота развития массивных кровотечений, повышения уровня трансаминаз выше трех верхних границ нормальных значений, побочных эффектов. Наблюдение за пациентами продолжалось 12-14 нед.

Продолжение на стр. 12.

Таблица 1. Частота применения методов профилактики, рекомендованных Американской ассоциацией торакальных хирургов, по данным исследования ENDORSE [6]

Вид операции	Частота применения методов профилактики ВТЭО, %		Достоверность различий
	в мире (n=19 842)	в России (n=1470)	
Эндопротезирование тазобедренного сустава	87,7	81,3	Различие недостоверно
Остеосинтез бедра	82,4	42,9	Различие достоверно (p<0,007)
Другие ортопедические операции	58,8	12,1	Различие достоверно (p<0,001)

Таблица 2. Обобщенные данные исследований RE-NOVATE и RE-MODEL

Применяемый препарат и доза	Оцениваемые параметры (частота в %)							
	ВТЭО и все случаи летальных исходов в процессе лечения		тяжелые ВТЭО и летальность от ВТЭО		массивные кровотечения		уровень аланинамино-трансферазы выше трех верхних границ нормы	
	ЭТС	ЭКС	ЭТС	ЭКС	ЭТС	ЭКС	ЭТС	ЭКС
Дабигатран 110/220 мг/сут	6,0	36,4	3,1	2,6	2,0	1,5	3,0	2,8
Дабигатран 75/150 мг/сут	8,6	40,5	4,3	3,8	1,3	1,3	2,9	3,7
Эноксапарин 40 мг/сут	6,7	37,7	3,9	3,5	1,6	1,3	5,3	4,0

Примечание: ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава; ЭКС – эндопротезирование коленного сустава.

С.С. Копенкин, к.м.н., ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности

Продолжение. Начало на стр. 11.

В аналогичном по дизайну и конечным точкам многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании RE-MODEL (Thromboembolism Prevention after Knee Surgery) [9] сравнивалась эффективность и безопасность применения дабигатрана в дозе 220 или 150 мг один раз в сутки и эноксапарина 40 мг подкожно один раз в сутки для профилактики ВТЭО у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава. В этом исследовании профилактика антикоагулянтами продолжалась от 6 до 10 сут (в среднем 7 сут). Срок применения препаратов продлевался максимально до 3 мес по решению лечащих врачей в соответствии с клиническими рекомендациями. Флебография выполнялась на 6-10-й день. Полученные в этих исследованиях данные обобщены нами в таблице 2.

В результате исследований было установлено, что дабигатран обладает такой же эффективностью, как низкомолекулярный гепарин эноксапарин, в предупреждении ВТЭО и летальности от любых причин у больных после эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава. Применение дабигатрана позволило использовать фиксированный пероральный режим дозирования, не требующий контроля свертываемости крови. Частота развития ВТЭО, массивных кровотечений, побочных эффектов (тошнота, рвота, запоры), повышения уровня трансаминаз более трех нормальных значений, острых коронарных явлений и летальность статистически достоверно не различались. **Удлинение сроков применения дабигатрана до 28-35 сут после эндопротезирования тазобедренного сустава приводило к снижению частоты тромбоза глубоких вен голени на 50% без существенного увеличения частоты побочных эффектов.** Дабигатран и эноксапарин имели сравнимую эффективность и безопасность после эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава.

Итак, применение препарата Прадакса® (дабигатрана этексилата) показано при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава у больных старше 18 лет. Рекомендуемая доза не зависит от массы тела и составляет 220 мг один раз в сутки (2 капсулы по 110 мг). Для пациентов старше 75 лет, больных с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) доза составляет 150 мг один раз в сутки (2 капсулы по 75 мг).

Первый прием дабигатрана этексилата осуществляется через 1-4 ч после завершения операции в половинной от обычной суточной дозе (1 капсула). Вследствие замедления всасывания препарата в этот период концентрация его в плазме крови нарастает плавно, достигая максимума к 6-му часу после приема, что приводит к антикоагулянтному эффекту, не увеличивая кровоточивость тканей. Если гемостаз не достигнут, прием препарата лучше отложить. В последующие дни назначается полная доза (2 капсулы), всасывание препарата происходит быстро, с достижением пика концентрации через 2 ч после приема. Рекомендуемая длительность профилактики после эндопротезирования тазобедренного сустава – 4-5 нед, после эндопротезирования коленного сустава – 10 дней. Специального лабораторного контроля за антикоагулянтным эффектом не требуется.

Среди преимуществ дабигатрана этексилата перед другими антикоагулянтами можно отметить следующие. Препарат назначается после операции, поэтому не оказывает влияния на объем интраоперационной кровопотери. Удобен пероральный режим применения один раз в сутки в фиксированной дозе для пациентов с разной массой тела. Нет необходимости в подборе и регулировании (титровании) дозы, в рутинном мониторинге антикоагулянтной активности.

Таким образом, отечественные ортопеды и травматологи получили новый многообещающий препарат для профилактики ВТЭО после ортопедических операций – прямой ингибитор тромбина препарат Прадакса® (международное непатентованное название – Дабигатрана этексилат). Представляется, что он сможет заменить низкомолекулярные гепарины после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава, варфарин в длительной послеоперационной профилактике. Можно надеяться, что клинический опыт использования Прадаксы российскими специалистами подтвердит эффективность, безопасность и удобство применения этого препарата для профилактики ВТЭО и позволит расширить показания к его назначению, что приведет к уменьшению частоты опасных для жизни осложнений.

Литература

1. Ахтямов И.Ф., Гарифуллов Г.Г., Миронова И.В. и др. Изменение свертывающей системы крови при эндопротезировании тазобедренного сустава // Травматол. ортопед. России. – 2006. – № 4. – С. 38-42.
2. Копенкин С.С., Бут-Гусаим А.Б., Скороглядов А.В. и др. Система профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в травматолого-ортопедических отделениях стационаров // Вестн. РУДН. – 2008. – № 6. – С. 141-150.
3. Копенкин С.С., Скороглядов А.В. Проблемы профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов // Вестн. травматол. ортопед. – 2009. – № 3. – С. 69-73.
4. Сергеев К.С., Катренко И.Н., Торопов Е.В. и др. Ошибки, осложнения и меры их профилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава // Биомед. журн. – 2005. – Т. 6. – С. 219-220.
5. Скороглядов А.В., Копенкин С.С. Тактика профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии // Трудный пациент. – 2004. – № 10. – С. 8-14.
6. Cohen A.T. et al. Venous thromboembolism risk and prophilaxis in the acute hospital care (ENDORSE study): multinational cross-sectional study // Lancet. – 2008. – № 371. – P. 387-394.
7. 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.
8. Eriksson B., Dahl O., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. – 2007. – N 370. – P. 949-956.
9. Eriksson B., Dahl O., Rosencher N. 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. – P. 2178-2185.
10. Geerts W., Pineo G., Heit J. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. – 2008. – № 133. – P. 381-453.
11. Rosencher N., Barre J., Osman M., Samama M. Prevention thromboembolique en chirurgie ortoppedique prothetique du member inferieur // Maitrise Orthop. – 2002. – № 117. – P. 24-28.

Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2010, № 1

Оперативно про головне

Хроніка ключових подій

Новости FDA

Прием топирамата женщинами во время беременности приводит к нарушениям развития у плода

4 марта FDA на основании анализа данных новых исследований заявило, что прием препарата Topamax (топирамат) и его генериков повышает риск несращения неба и верхней губы у младенцев, чьи матери принимали препарат во время беременности.

В США топирамат зарегистрирован для лечения эпилепсии и профилактики мигрени. Данные из North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry указывают, что частота несращения верхней губы или неба у новорожденных, чьи матери принимали топирамат в течение первого триместра беременности, составляет 1,4%, тогда как у детей, подвергавшихся воздействию других противоэпилептических препаратов, таковая составляет 0,38-0,55%. Среди младенцев, матери которых не страдают эпилепсией и не принимают противоэпилептические препараты, распространенность данной патологии составляет 0,07%. Таким образом, относительный риск развития этих нарушений развития у детей, чьи матери принимают топирамат во время беременности, составляет 21,3% по сравнению с основной популяцией.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Новости EMA

Взаимосвязь между применением вакцины против гриппа Pandemrix и случаями нарколепсии: исследования продолжаются

Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) по запросу Европейской комиссии продолжает изучение вакцины против гриппа A/H1N1 Pandemrix для выявления взаимосвязи между случаями развития нарколепсии и вакцинацией данным препаратом. Вакцина Pandemrix против гриппа A/H1N1 была разрешена для использования в сентябре 2009 г.; во время пандемии гриппа в 2009 г. с помощью этого лекарственного средства были вакцинированы около 31 тыс. европейцев.

Наибольшее количество случаев нарколепсии у вакцинированного населения было зарегистрировано в Швейцарии и Финляндии.

Нарколепсия представляет собой редкое заболевание, характеризующееся нарушениями сна, приступами непреодолимой сонливости и внезапного засыпания. В ходе исследования, проведенного под руководством Национального института здравоохранения и социального обеспечения Финляндии, было отмечено девятикратное увеличение риска нарколепсии у вакцинированного населения (9 случаев на 100 тыс. вакцинированных). В то же время в Канаде, где активно использовали эту вакцину, не было получено доказательств увеличения количества случаев нарколепсии среди населения. Рассмотрев данные исследования, проведенного в Финляндии, Комитет пришел к выводу, что доступных на сегодняшний день данных для установления причинно-следственной связи между применением вакцины Pandemrix и развитием нарколепсии по-прежнему недостаточно.

В настоящее время продолжаются научно-исследовательские работы по изучению данной проблемы. В девяти странах Европейского Союза инициированы эпидемиологические исследования, направленные на выявление взаимосвязи нарколепсии и применения вакцин. Окончательные результаты ожидаются к концу июня 2011 г.

http://www.ema.europa.eu/

Новости NICE

Руководство NICE по диагностике пищевой аллергии у детей и подростков

Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) представил рекомендации по диагностике пищевой аллергии у детей и подростков в возрасте до 19 лет.

Согласно определению пищевая аллергия – это иммунная реакция на продукты питания, классифицирующаяся как IgE-опосредованная или IgE-независимая. В руководстве NICE описаны признаки и симптомы пищевой аллергии у детей и подростков. К ним можно отнести наличие атопической экземы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нарушений желудочно-кишечного тракта, в том числе хронического запора, которые не устраняются путем применения стандартной терапии. В рекомендациях также представлен перечень диагностических методов. Отмечено, что в диагностике пищевой аллергии не должны применяться альтернативные методы (вегетативно-резонансное тестирование, методы прикладной кинезиологии и различные анализы с использованием волос).

Полную версию руководства можно получить по адресу: http://guidance.nice.org.uk/CG116/Guidance

Подготовила ***Ольга Татаренко***