

Н.А. Корж, д.м.н., профессор, В.А. Филиппенко, Ф.С. Леонтьева, О.А. Подгайская, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов НАМН Украины», г. Харьков

Эноксапарин в профилактике тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании суставов

Эндопротезирование суставов связано с высоким риском осложнений, среди которых наиболее опасными являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). У пациентов, получающих тромбопрофилактику, процент развития ТГВ нижних конечностей (симптомного и асимптомного) спустя три месяца после оперативного лечения составляет от 0,8 до 9,0%, а ТЭЛА (фатальной и нефатальной) – от 0,1 до 0,3%. В случаях же отсутствия профилактики показатель данных осложнений достигает 20-40%. Несмотря на обилие научных исследований, в настоящее время продолжают дебаты о том, какой из методов профилактики наилучший.

На сегодняшний день существуют опубликованные рекомендации Американского института торакальных врачей (American Colligue of Chest Phisicians, ACCP) и рекомендации Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) по предупреждению симптоматических тромбоэмболических осложнений у пациентов, которым проводят тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов. «Идеальный» метод профилактики для группы пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений должен быть клинически эффективным, без побочных эффектов, практичным и простым в использовании, не требующим мониторинга и малозатратным. Но, к сожалению, такого метода профилактики не существует. Применение антикоагулянтов требует постоянного балансирования между риском тромбообразования и риском кровотечений. Так, в странах Европы низкомолекулярные гепарины (НМГ) начинают вводить за 12 ч до операции на основании тех данных, что ТГВ чаще возникает во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде. В США хирурги начинают введение антикоагулянта спустя 12-24 ч после операции, чтобы свести к минимуму риск геморрагических осложнений. **На основании метаанализа проведенных исследований дооперационное применение НМГ позволяло добиться несколько большего профилактического эффекта, но приводило к увеличению риска развития геморрагических осложнений. В рекомендациях АССР сделан вывод о том, что предоперационное и послеоперационное применение НМГ существенно не отличается по эффективности и безопасности, соответственно, оба подхода являются приемлемыми.**

Низкомолекулярный гепарин эноксапарин считается золотым стандартом для предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах. Основными преимуществами эноксапарина являются: быстрое антитромботическое действие, более длительный в сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ) период полувыведения и более длительный период антитромботического действия (17-24 ч). Эноксапарин в меньшей степени связывается с белками острой фазы, то есть сохраняет свой эффект на фоне эндогенной интоксикации, обладает более предсказуемым дозозависимым антикоагулянтным эффектом, не стимулирует, а ослабляет агрегацию тромбоцитов, реже (менее 0,5%) вызывает тромбоцитопению. Вариабельность клинических эффектов у различных пациентов при использовании эноксапарина невелика, а влияние на протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) незначительно. Эноксапарин имеет линейную фармакокинетику, а период полувыведения этого НМГ составляет 4,5 ч. Назначение эноксапарина не требует рутинного лабораторного мониторинга, что делает возможным его применение в амбулаторной практике. По данным АССР,

профилактика низкомолекулярными гепаринами получила 1А степень эффективности и рекомендована для применения минимум в течение 10 дней с продлением до 28-35 дней послеоперационного периода без увеличения риска возникновения острых кровотечений.

С целью изучения эффективности и безопасности применения НМГ **эноксапарина Фленокс™ («Фармак», Украина)** для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава провели исследование.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте от 21 до 79 лет с заболеваниями, связанными с последствиями травм тазобедренного сустава. Исследуемые находились на стационарном лечении в отделении патологии суставов ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов НАМН Украины» (г. Харьков). Антикоагулянт **эноксапарин Фленокс™** вводился с профилактической целью в дозировке 0,4 мл подкожно больным, оперированным по поводу хронических заболеваний и последствий повреждения крупных суставов. В исследованной группе большинство больных составили люди средней и старшей возрастных категорий, что отразилось в наличии у них одного или нескольких сопутствующих заболеваний, многие из которых считаются самостоятельными факторами риска тромбоэмболических осложнений.

Распределение больных по полу: мужчин 14 (46,7%), женщин 16 (53,3%).

Всем больным выполняли первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. У половины пациентов (15) выполнено тотальное бесцементное эндопротезирование, в одном случае – гибридное, у остальных – с использованием цементной фиксации. Все операции проводились под спинномозговой анестезией. Не включались в исследование пациенты с признаками или имеющимися в анамнезе заболеваниями периферических сосудов; пациенты, которые перенесли острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбозы сосудов любой этиологии, пациенты с высоким риском кровотечения.

Антикоагулянтная терапия **эноксапарин Фленокс™** начиналась за 12 ч до операции и продолжалась в течение 10 дней в дозировке 40 мг подкожно раз в сутки. Эффективность терапии оценивалась по частоте развития тромбоэмболических осложнений и показателям коагулограммы. С целью определения эффективности действия препарата исследовался уровень анти-Ха-факторной активности, показатели коагуляционного гемостаза до операции и на 5-7-е сутки после вмешательства. На дооперационном этапе всем пациентам проводилось доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей на предмет выявления признаков тромбоза вен нижних конечностей. В дальнейшем для контроля эффективности

антикоагулянтной терапии данное исследование проводилось на 7-10-е сутки послеоперационного периода.

Оценка безопасности проводилась по данным показателей клинического, биохимического анализов крови и оценке интра- и послеоперационной кровопотери.

В период исследования пациентам назначался курс антибактериальной, инфузионной, сосудистой терапии. После выписки из стационара пациенты продолжали получать профилактическую дозу **эноксапарина Фленокс™** 40 мг подкожно раз в сутки на протяжении еще 20 дней или продолжали прием варфарина под контролем протромбинового индекса и международного нормализованного отношения (МНО).

Результаты и обсуждение

В данной группе пациентов не выявлен ни один достоверный случай тромбоза легочной артерии.

ТГВ оперированной нижней конечности наблюдался у одного пациента. Диагноз был установлен по данным ультразвукового исследования, при котором выявлен тромбоз подколенной вены с признаками реканализации, давностью до 2 недель. Течение тромбоза было бессимптомным, клинически не сопровождалось отечностью конечности, болевым синдромом. Лечение тромбоза (по назначению сосудистого хирурга) продолжалось непрямым антикоагулянтом варфарином.

Случаи геморрагических осложнений (кровотечения, гематома в области послеоперационной раны) на фоне введения антикоагулянта эноксапарина Фленокс™ в данной группе пациентов не наблюдались. Что касается безопасности приема эноксапарина Фленокс™, то мы не отметили ни одного случая повышенной кровоточивости во время операции и в послеоперационном периоде. Средняя кровопотеря во время операции и по дренажам на фоне дооперационного введения эноксапарина Фленокс™ составила 64,7±48,9 мл, что соответствует величине обычной кровопотери без применения антикоагулянта.



Н.А. Корж

При анализе показателя количества тромбоцитов не выявлен ни один случай тромбоцитопении. Значения количества тромбоцитов (табл. 1) не выходили за пределы референтных интервалов и составляли в дооперационном периоде 242,33±8,15×10⁹/л, на 1-3-й день – 245,0±11,08×10⁹/л, на 7-10-й – 243,0±8,97×10⁹/л. При этом статистически значимые отклонения отсутствовали (p>0,05).

У пациентов отмечалось статистически значимое снижение показателя количества гемоглобина на протяжении исследуемого периода в первые трое суток (124,17±2,65 г/л) и на 7-10-й день (108,7±1,98 г/л) по сравнению с показателем в дооперационном периоде (137,27±3,28 г/л) (p<0,01).

Статистически значимые отклонения в количестве лейкоцитов в до- и послеоперационном периоде не выявлены, оно составило 6,03±0,27×10⁹/л в сравнении с 7-10-ми сутками – 6,02±0,31×10⁹/л (p>0,05).

Показатели уровня креатинина, мочевины и глюкозы крови также не выходили за пределы нормы, и не были выявлены статистически значимые отклонения показателей после оперативного вмешательства в сравнении с дооперационным периодом (p>0,05) – таблица 2.

Средние значения показателей активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) до операции составили 29,58±3,80 и 25,36±1,90 ед/л соответственно и не выходили за пределы нормы. В послеоперационном периоде определялось статистически значимое повышение уровня данных показателей (p<0,01). Следует отметить, что у 6 пациентов до оперативного вмешательства уровень трансаминаз выходил за пределы нормы и оставался повышенным после эндопротезирования, это было связано с приемом статинов (препаратов, снижающих уровень холестерина в крови) по поводу имеющейся ишемической болезни сердца и атеросклеротического кардиосклероза. Более того, следует учитывать то, что больные в послеоперационном периоде получали антибактериальную терапию препаратами, способными повышать активность трансаминаз (метронидазолом, цефуроксимом).

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови

Показатели	До операции	На 1-3-и сутки после операции	На 7-10-е сутки после операции	Норма
Гемоглобин, г/л	137,27±3,28	124,17±2,65	108,7±1,98	120-150
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	242,33±8,15	245,0±11,08	243,0±8,97	180-320
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,03±0,27	–	6,02±0,31	4-9

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатели	До операции	На 1-3-и сутки после операции	На 7-10-е сутки после операции
Билирубин общий, мкмоль/л	16,86±1,36	13,82±0,78	8,5-25,5
АЛТ, ед/л	29,58±3,80	62,60±9,46	<40
АСТ, ед/л	25,36±1,90	43,91±4,92	<36
Креатинин, мкмоль/л	71,5±2,77	65,43±2,31	44-110
Мочевина, ммоль/л	4,43±0,20	3,97±0,20	1,7-8,3
Глюкоза, ммоль/л	5,25±0,19	5,37±0,14	4,2-6,1

Таблиця 3. Динаміка показателів коагулограми

Показатели	До операції	5 сутки після операції	Норма
РФМК, мг/л	42,8±1,45	111,9±12,7	<4
АЧТВ, с	31,51±1,29	29,26±0,95	30,5±5
D-димер, ФЭЕ	отрицательний	75,0±70	отрицательний
Активність. Фактор Ха, ед/мл		0,51±0,043	0,3-0,7

Проведенні дослідження свертвальної системи у 30 пацієнтів до оперативного втручання показали відсутність значительних відхилень в системі судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу (рівень тромбоцитів, протромбіновий час, МНО, АЧТВ), показателі яких знаходились в межах нормальних значень умовно здорових людей.

Тест АЧТВ є одним з найінформативніших основних тестів, який відображає зміну активності факторів внутрішнього шляху свертвання. Укорочення тесту АЧТВ свідчить про гіперкоагуляцію і небезпеку виникнення тромбозу. При дослідженні АЧТВ не виявлено статистично значимих відхилень даного показателя після оперативного втручання в порівнянні з доопераційним періодом ($p>0,05$) – таблиця 3.

Серед показателів фібринолітичного зв'язу гемостазу одним з найбільш інформативних і надійних тестів є визначення продуктів деградації фібрину – розчинимих фібринмономерних комплексів (РФМК). Відмічено незначительне підвищення рівня маркера внутрисудинного тромбоутворення – РФМК 42,8±1,45 мг/л (контроль до 40 мг/л). У трьох хворих даний показник виходив за межі норми, зв'язано це було з наявністю основного діагнозу ревматоїдного артрити у одного пацієнта і перенесеного раніше оперативного лікування по ендопротезуванню суглобів у 2 хворих. Відомо, що запальний процес активізує деякі з факторів свертвання і сприяє гіперкоагуляції. В післяопераційному періоді відмічалось достовірне підвищення (в 2-3 рази) даного показателя (111,9±12,7 мг/л, $p<0,01$), що відображає гіперкоагуляційну направленість системи гемостазу. Підвищення даного показателя зв'язано з запальною реакцією в післяопераційному періоді і потребує контролю при подальшому веденні пацієнта.

Одним з головних специфічних маркерів активації системи свертвання крові є D-димер. Підвищення його концентрації в сироватці крові свідчить про активацію фібринолітичної системи і надмірному утворенні нерозчинного фібрину. Після операції динаміка вмісту в плазмі D-димера в значній мірі збігалась з динамікою фібринолітичної активності, що відображає їх природну зв'язь. Тенденція до підвищення D-димера в плазмі з 5-х годин після операції, ймовірно, зв'язана з поступовим відновленням фібринолітичної активності і розсмоктуванням гематом в зоні операційної рани. Рівень D-димера підвищується при ТГВ, ТЭЛА, ДВС-синдромі, ішемічній хворобі серця, гострому коронарному синдромі, онкологічних станах і др. Крім того, його рівень підвищується при наявності гематом, патологій з боку печінки, інфекцій, тромболітичної терапії. Відображає даний показник в ФЭЕ (фібрин-еквівалентних одиницях). В цій групі пацієнтів даний показник до операції був негативним. В тому випадку коли за даними УЗД був діагностований ТГВ нижньої кінцівки, D-димер після втручання збільшився до 750 мг/мл, що відповідає 1500 ФЭЕ. При цьому з 30 хворих даний показник після операції був позитивним

у 5 пацієнтів і підвищувався до значень 250-500 мг/л (500-1000 ФЭЕ) при відсутності даних з ТГВ при ультразвуковому дослідженні. Відомо, що при гострих венозних тромбозах рівень D-димера перевищує значення 500 мг/л (1000 ФЭЕ).

Специфічним тестом, що відображає ефект низькомолекулярного гепарину, є рівень анти-Ха-активності плазми. Було зроблено порівняння його рівня, а також вводимий дози еноксапарина

Фленокс™. На фоні введення антикоагулянта анти-Ха-факторна активність складала

рекомендовану рівень для пацієнтів високого ризику – 0,51±0,043 МЕ/мл.

Висновки

1. Низькомолекулярний гепарин еноксапарин Фленокс™, призначений хворим при ендопротезуванні тазобедренного суглоба в дозуванні 40 мг підкожно 1 раз в добу протягом 10 днів, виконував профілактичну дію в відношенні розвитку тромбоемболічних ускладнень в післяопераційному періоді і показав себе як безпечний препарат.

2. У пацієнтів, які отримували еноксапарин Фленокс™, не спостерігалося жодного достовірного випадку ТЭЛА, геморагічних ускладнень (кровотечі, гематоми в області післяопераційної

рани), тромбоцитопенії. Не було жодного випадку підвищеної кровоточивості в час операції і в післяопераційному періоді.

3. На фоні введення антикоагулянта еноксапарина Фленокс™ анти-Ха-факторна активність складала рекомендовану рівень для пацієнтів високого ризику – 0,51±0,043 МЕ/мл.

4. Результати проведеного постклінічного дослідження дозволяють рекомендувати антикоагулянт еноксапарин Фленокс™ для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих після ендопротезування тазобедренного суглоба.

Список літератури знаходиться в редакції. 3



Фленокс™ – сучасний антикоагулянт прямої дії



Виробник: ВАТ "Фармак", м. Київ, вул. Фрунзе, 63
0 (44) 239 19 44

www.farmak.ua

Регістраційний номер: UA/9353/01/01 Від 02.02.09.
Перед застосуванням лікарського засобу необхідна консультація з лікарем.