



## Тромбоэмболические осложнения в ортопедии и травматологии

**Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), объединенные термином «венозный тромбоэмболизм» (ВТЭ), занимают лидирующие позиции в структуре послеоперационной заболеваемости и смертности. Частота этих осложнений особенно высока среди пациентов ортопедо-травматологического профиля. К сожалению, нередко случаи, когда ортопеды-травматологи не уделяют должного внимания профилактике венозного тромбоза у пациентов, перенесших ортопедические вмешательства или травмы, либо необоснованно ограничивают рекомендуемую продолжительность антикоагулянтной терапии. Такие ошибки существенно увеличивают смертность пациентов, перечеркивая результаты сложных и трудоемких оперативных вмешательств. О современных методах профилактики венозного тромбоза в ортопедической и травматологической практике рассказал вице-президент Ассоциации ортопедов-травматологов Украины, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Днепропетровской государственной медицинской академии, член-корреспондент НАМН Украины Александр Евгеньевич Лоскутов.**

— Подавляющее большинство ортопедов в своей практике сталкивались с внезапной смертью пациентов после успешно проведенных операций в раннем послеоперационном периоде либо спустя 2-3 недели после него. Основной причиной таких фатальных случаев является развившаяся ТЭЛА.

На сегодняшний день ВТЭ, включая ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА, занимает третье место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца и инсульта, составляя 10% госпитальной летальности.

В странах Европейского Союза количество зарегистрированных случаев симптомной тромбоэмболии превышает 1 млн в год (А.Т. Cohen et al., 2007). При этом число умерших от ВТЭ превышает совокупное количество умерших от СПИДа, рака молочной железы, рака простаты и дорожно-транспортных происшествий. В США общее число умерших вследствие ВТЭ ежегодно превышает 300 тыс. человек.

Обширная ортопедическая операция является основным фактором высокого риска развития ВТЭ. Почти у 50% пациентов, которые перенесли обширные ортопедические операции без соответствующих мероприятий по профилактике тромбообразования, возникает ВТЭ. Например в случае отсутствия мероприятий по тромбопрофилактике риск развития тромбоэмболических осложнений при переломе бедренной кости, эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава составляет 40-70%, тогда как при урологических, общехирургических, нейрохирургических и гинекологических вмешательствах он не превышает 20%. Риск ВТЭ увеличивается при варикозной болезни нижних конечностей, хроническом тромбофлебите, ожирении, эндокринных заболеваниях, артериальной гипертензии, наличии в анамнезе инсульта, инфаркта или перенесенной ТЭЛА.

Очень высокий риск ВТЭ отмечается при переломе шейки бедренной кости, после выполнения оперативных вмешательств по поводу врожденного вывиха бедра или при травмах, когда оперативное вмешательство сопровождается удлинением конечности.

Высоким риском ВТЭ характеризуются операции по эндопротезированию тазобедренного сустава у больных с опухолевыми процессами после ранее выполненных реконструктивных вмешательств, направленных на объемное замещение проксимальных отделов бедренной кости, вертлужной впадины. Высокий риск ВТЭ характерен для оперативных вмешательств по ревизионному эндопротезированию, по одномоментному эндопротезированию нескольких суставов



Тромбозы глубоких вен (ТГВ) как правило, начинаются в венах голени. В 10-20% наблюдений тромбы перемещаются проксимально, и в 1-5% возникает фатальная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Cohen A.T., et al., 2007

ВТЭ является одним из наиболее частых и грозных осложнений после операций эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов. Почти у 50% пациентов после выполнения обширных ортопедических операций возможно возникновение ТГВ конечностей, если не проводить надлежащую тромбопрофилактику.

House of Commons Health Committee, 2007

Рис. 1 Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) – состояния, угрожающие жизни

(тазобедренного и коленного, двух тазобедренных или двух коленных суставов) (рис. 1).

Следует подчеркнуть, что в последнее время по мере увеличения средней продолжительности жизни количество выполняемых в мире ортопедических операций

Степень риска	Факторы, связанные с	
	операцией	состоянием больного
Низкий (IA)	Кратковременные оперативные вмешательства преимущественно на верхних конечностях либо операции, связанные с извлечением фиксирующих пластин	Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	Большие вмешательства, приводящие к длительной иммобилизации: артроскопическая реконструкция связочного аппарата, остеосинтез голени, оперативные вмешательства на позвоночнике	Возраст >40 лет, варикозные вены, прием эстрогенов, недостаточность кровообращения, постельный режим >4 дней, инфекция, ожирение, послеродовой период (6 нед)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	Оперативные вмешательства на костях таза, бедра, позвоночнике, операции по эндопротезированию, операции у пациентов с политравмой	Онкологические заболевания, ТГВ и ТЭЛА в анамнезе, паралич нижних конечностей, тромбофилии

стремительно растет. По прогнозам экспертов, в 2030 г. в США эндопротезирование коленного сустава будет выполнено более чем у 2 млн пациентов. Аналогичная тенденция прослеживается и на территории Украины. Приведенные данные свидетельствуют о том, что со временем актуальность проблемы ВТЭ в ортопедо-травматологической практике и, соответственно, потребность в эффективных антикоагулянтах будет постоянно увеличиваться.

Механизм развития венозного тромбоза описывает триада Вирхова – повреждение сосудистой стенки в результате механического воздействия, гиперкоагуляция и венозный застой. При травмах или проведении ортопедических вмешательств имеют место все ее составляющие. В частности при тяжелых травмах отмечается системная гиперкоагуляция, а также стаз крови при длительном постельном режиме и продолжительной иммобилизации конечности. После обширных ортопедических вмешательств всегда отмечается повреждение стенки сосудов, связанное с проводимыми манипуляциями, обструкция кровотока вследствие операции и венозный стаз, связанный с продолжительной малоподвижностью больного в послеоперационном периоде.

Факторами риска гиперкоагуляции являются пожилой возраст пациента, наследственная или приобретенная тромбофилия, злокачественные новообразования, применение высоких доз эстрогенов, беременность, послеродовой период, повышение вязкости крови, воспалительные заболевания. При наличии нескольких из перечисленных факторов риск ВТЭ значительно возрастает.



Рис. 2. Послеоперационный венозный тромбоэмболизм



А.Е. Лоскутов

В зависимости от сочетания тех или иных факторов выделяют несколько степеней риска послеоперационных тромбоэмболий, связанных как с оперативным вмешательством, так и с состоянием самого пациента (табл. 1).

Развитие ТГВ, как правило, начинается в венах голени. Приблизительно в 20% наблюдений отмечается рост тромба в проксимальном направлении, что в 1-5% приводит к развитию массивной ТЭЛА. Необходимо подчеркнуть, что заподозрить развитие ВТЭ достаточно сложно. Послеоперационный венозный тромбоз диагностируют только у 15-18% пациентов, тогда как у 80% пациентов имеет место его бессимптомное течение (рис. 2). Согласно результатам проведенного нами исследования, основанного на анализе данных доплеровского сканирования сосудов нижних конечностей пациентов с медиальным переломом шейки бедра (n=85) в 72% случаев были выявлены периферические тромбозы.

Заподозрить ТГВ можно на основании таких общеклинических признаков: внезапно развившийся отек нижней конечности в послеоперационном периоде, боли, изменение цвета кожных покровов (цианоз), локальное повышение кожной температуры, болезненность при пальпации икроножной мышцы, компенсаторное расширение подкожных вен. Справедливо отметить, что в настоящее время нет ни одного клинического или лабораторного признака, который с высокой вероятностью свидетельствовал бы о наличии ВТЭ.

Среди дополнительных методов исследования наиболее информативным является ультразвуковое сканирование венозных сосудов нижних конечностей и флебография. Ультразвуковое ангиосканирование нижних конечностей включено в перечень обязательных исследований, выполняемых при эндопротезировании и объемных оперативных вмешательствах на опорно-двигательном аппарате.

Если посмотреть на статистические показатели и экономические аспекты профилактики ВТЭ, то в первую очередь обращает на себя внимание высокая стоимость лечения тромбоэмболических осложнений. Например в США по статистическим данным за 2005 г. затраты на лечение одного пациента с осложненной ВТЭ составили более 18 тыс. долларов. Во Франции ежегодные затраты на лечение одного случая послеоперационной ВТЭ составляют около 8 тыс. евро. Значительно дешевле обходятся мероприятия по профилактике ВТЭ. Британские исследователи продемонстрировали, что средняя стоимость тромбопрофилактики после выполнения эндопротезирования тазобедренного сустава составляет около 240 фунтов стерлингов. При этом проведение тромбопрофилактики

Таблиця 2. Сравнительная характеристика НМГ

НМГ	Средняя молекулярная масса, дальтон	Период полувыведения, время	Соотношение анти-Ха/анти-IIa-факторной активности
Бемипарин	3600	5,2-5,4	8,0
Дальтепарин	6000	2,3-2,8	1,9-3,2
Эноксапарин	4500	4,0-4,4	3,3-5,3
Надропарин	4300	3,7	2,5-4,3
Ревипарин	4400	2,5-4,0	4,4
Тинзапарин	6500	3,0	1,5-2,5

с помощью низкомолекулярного гепарина (НМГ) в течение 28-35 дней после оперативного вмешательства оказалось экономически более выгодным, чем применение варфарина в течение такого же срока. Многочисленные контролируемые исследования продемонстрировали снижение риска развития послеоперационного ТГВ на 50-70%, общей смертности – более чем на 60% при использовании профилактики ВТЭ. Преимущества профилактики ВТЭ у больных, перенесших ортопедические вмешательства, настолько очевидны, что необходимость ее проведения ни у кого не вызывает сомнений.

**!** Адекватная профилактика ВТЭ подразумевает сочетание механических и фармакологических методов: установка кава-фильтров, антагонисты витамина К, нефракционированный гепарин, НМГ, прямые ингибиторы фактора Ха. Немедикаментозные методы профилактики включают эластичное бинтование, применение эластических чулок, градуированную компрессию, интермиттирующую пневматическую компрессию, выполнение изометрической гимнастики с первого дня после операции, раннюю активизацию пациента и занятия с инструктором ЛФК.

Имплантацию кава-фильтров применяют, как правило, не для первичной профилактики ТЭЛА, а при наличии определенных показаний, таких как угроза отрыва флотирующего тромба, ТЭЛА с неустановленным источником, рецидивирование тромбоэмболии, наличие противопоказаний к применению антикоагулянтов.

Антикоагулянтная терапия впервые была введена в качестве лечебного стандарта профилактики тромбоэмболических осложнений в 50-х гг. XX века, когда был синтезирован варфарин. С того времени антикоагулянтная терапия постоянно совершенствовалась в направлении повышения эффективности и безопасности. В 70-90-х гг. началось активное внедрение в клиническую практику НМГ.

Существующие на сегодняшний день методы медикаментозной тромбопрофилактики включают применение не прямых и прямых антикоагулянтов.

Применение не прямых антикоагулянтов, в частности варфарина, требует регулярного контроля показателя международного нормализованного отношения (МНО), что неудобно для длительного применения в амбулаторных условиях после выписки из стационара.

На сегодняшний день НМГ считаются одними из наиболее эффективных и безопасных классов антикоагулянтов, в связи с чем они претендуют на доминирующую фармакологическую позицию. Еще после открытия НМГ было выявлено, что свойство ингибирования активности Ха фактора в идеале должно быть выше, чем ингибирование фактора IIa. Но спустя годы ученые пришли к мнению о необходимости оптимального баланса между ингибированием Ха и IIa факторов. К ингибиторам Ха фактора с оптимальным ингибированием IIa фактора относятся такие препараты как бемипарин, дальтепарин и др. (табл. 2).

**!** Основное отличие бемипарина от других представителей НМГ заключается в пропорциональном ингибировании Ха и IIa факторов (соотношение анти-Ха-факторной и анти-IIa-факторной активности составляет 8:1), что проявляется в минимальном влиянии на образование тромбина. Таким образом, при выраженном антикоагулянтном эффекте риск геморрагических осложнений при применении бемипарина ниже, чем при использовании других НМГ.

С целью предупреждения массивных кровотечений НМГ и не прямые антикоагулянты рекомендуют применять через 6-12 ч после проведения оперативного вмешательства. В то же время тромбоэмболические

осложнения могут развиваться уже о время проведения оперативного вмешательства или в раннем послеоперационном периоде, что требует профилактического применения антикоагулянтов. В настоящее время бемипарин является единственным НМГ, разрешенным к применению как в дооперационном, так и интраоперационном периоде.

Для безопасного применения НМГ следует учитывать такие факторы как прогнозируемость антитромботического действия, ожидаемая эффективность, риск кровотечения, наличие синдрома отмены, кратность применения препарата, подбор и коррекция дозы препарата. Например, применение надропарина требует подбора дозы в зависимости от массы тела пациента и последующей его корректировки в соответствии с показателями свертывания крови. Такая терапия вызывает определенные трудности для врача и сопряжена с более высоким риском геморрагических осложнений.

Важной характеристикой антикоагулянта является его период полувыведения. Длительный период полувыведения бемипарина обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект в течение суток после инъекции.

При проведении объемных ортопедических вмешательств, у больных с политравмой, при первичном или ревизионном эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений стандартная профилактическая доза бемипарина составляет 3500 МЕ.

Сравнительные исследования продемонстрировали, что риск серьезных геморрагических осложнений на фоне использования бемипарина в 1,5-2 раза ниже по сравнению с такими НМГ как эноксапарин и надропарин при более высокой эффективности тромбопрофилактики (рис. 3).

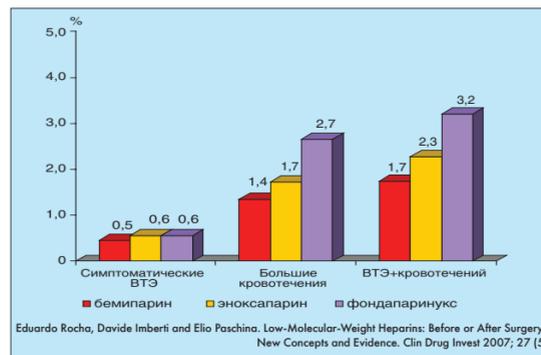


Рис. 3. Сравнение эффективности и безопасности антикоагулянтов

Продолжительность тромбопрофилактики при обширных ортопедических вмешательствах должна составлять не менее 32 дней. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений тромбопрофилактику необходимо продолжить до 50 сут. Наиболее эффективным на сегодняшний день считается применение механических и медикаментозных методов тромбопрофилактики.

Следует отметить, что у многих специалистов хирургического профиля бытует ошибочное мнение о достаточности проведения мероприятий по тромбопрофилактике в течение 7-10 дней после проведения вмешательства, что таит в себе высокий риск развития ВТЭ.

**!** В заключение хотелось бы сказать, что важной задачей ортопедов и хирургов является проведение адекватной и длительной тромбопрофилактики с использованием сочленного применения механических и фармакологических методов. Только такая тактика позволит пациенту по достоинству оценить профессионализм выполнения оперативных вмешательств.

Подготовил Вячеслав Килимчук

## Новости

### Эффективность и безопасность антитромбоцитарной терапии кангрелором у пациентов, которым планируется проведение АКШ: результаты рандомизированного контролируемого исследования BRIDGE

Результаты рандомизированного исследования показали, что антитромбоцитарный препарат кангрелор позволяет поддерживать низкий уровень реактивности тромбоцитов у пациентов, которым предстоит отмена терапии тииенопиридинами в связи с предстоящим хирургическим вмешательством по поводу аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Хотя двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и пероральными ингибиторами рецепторов аденозиндифосфата P2Y12 предотвращает рецидивы тромбоза у больных высокого риска, в том числе у лиц с острым коронарным синдромом, подобное лечение сопряжено с повышением риска кровотечений. В связи с этим пациентам, у которых планируется хирургическое вмешательство, рекомендовано приостановить терапию тииенопиридинами за 5-7 дней до операции. В свою очередь, отмена тииенопиридинов у таких больных повышает риск тромбообразования.

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование BRIDGE, в котором изучалась роль кангрелора в лечении пациентов, подвергающихся АКШ. Исследование, проведенное в 34 центрах, включило 210 пациентов, получавших терапию тииенопиридинами после острого коронарного синдрома или стентирования в качестве вторичной профилактики. Все больные прекратили прием тииенопиридинов и были рандомизированы в группу внутривенного введения кангрелора (в течение не менее 24 ч) или плацебо. Введение изучаемого препарата прекращалось за 1-6 ч до начала АКШ. В ходе исследования у пациентов ежедневно измеряли реактивность тромбоцитов с использованием анализа VerifyNow P2Y12. Единицей измерения является единица реактивности тромбоцитов (platelet reactivity units, PRU).

Кангрелор вводился в дозе 0,75 мкг/кг/мин. До начала инфузионной терапии уровни реактивности тромбоцитов и количество больных с показателем PRU 240, который, как известно, связан с низким риском тромбообразования, достоверно не отличались в обеих группах. В то же время в период лечения количество пациентов со стабильным уровнем PRU <240 было значительно выше в группе кангрелора (98,8% против 19% в группе плацебо; OR 5,2; p<0,001), при этом отмеченное преимущество препарата не ассоциировалось с повышением риска серьезных кровотечений. Дополнительные случаи кровотечений, связанных с АКШ (случаи повторного хирургического вмешательства, объем выделенной крови через дренаж в грудной клетке >1,5 л/сут или переливание >4 ед. эритроцитарной массы), имели место у 11,8% пациентов, получавших кангрелор, и у 10,4% пациентов, получавших плацебо (p=0,76). Частота небольших кровотечений в дни, предшествующие операции, в группе кангрелора была незначительно выше. В дооперационном периоде ишемические события возникли у 3 пациентов в группе кангрелора и у 4 участников в группе плацебо.

Авторы исследования считают, что применение кангрелора имеет уникальные преимущества перед другими терапевтическими стратегиями, в том числе внутривенным введением гепарина и приемом ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Кангрелор высокоспецифичен для аденозиновых рецепторов P2Y12. Поскольку он не подвергается метаболизму, его действие начинается сразу после введения. Препарат достигает равновесной концентрации в плазме примерно через 30 мин после начала инфузии, при этом ингибируя активность до 100% тромбоцитов. Период полувыведения кангрелора составляет от 2,6 до 3,3 мин. Восстановление нормального уровня агрегации наблюдается уже через 15 мин после прекращения введения препарата. Таким образом, препарат характеризуется очень быстрым началом и окончанием действия.

Как подчеркивают исследователи в сопроводительной статье, опубликованной 18 января в журнале Journal of the American Medical Association, антикоагулянты не снижают риск тромбоза стента, а применение гепарина может повысить реактивность тромбоцитов. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что внутривенное назначение кангрелора является приемлемой стратегией ведения пациентов, которые подвергаются операциям на сердце и нуждаются в длительном ингибировании рецепторов P2Y12 после прекращения приема тииенопиридинов.

Angiolillo D. et al.  
JAMA 2012; 307: 265-274.