

© Б.С.Суковатых, М.Б.Суковатых, С.О.Перьков, 2017
УДК 616.728.2/3-089.23-06:616-005.6/7-084

Б. С. Суковатых, М. Б. Суковатых, С. О. Перьков

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
(ректор — д-р мед. наук проф. В. А. Лазаренко), г. Курск

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить эффективность и безопасность дабигатрана и ривароксабана в профилактике венозного тромбоэмболизма после ортопедических операций. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проанализированы результаты профилактики и лечения венозного тромбоэмболизма после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов у 208 пациентов. Больные были разделены на 2 статистически однородные группы. В 1-ю группу вошли 102 пациента, которые получали дабигатран этексилат в фиксированной дозе 220 мг/сут. Вторую группу составили 106 пациентов, которым профилактика проводилась ривароксабаном в дозе 10 мг/сут. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Венозные тромбоэмболические осложнения развились у 36 (17,3%) больных, поровну в первой и во 2-й группе. Различные внутренние кровотечения зарегистрированы у 18 (8,65%) пациентов с тромбозами глубоких вен на фоне приёма больными лечебных доз антикоагулянтов на 2,29% чаще во 2-й группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Статистически достоверных различий по эффективности и безопасности между дабигатраном и ривароксабаном не выявлено.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, профилактика, ортопедические операции

B. S. Sukovatykh, M. B. Sukovatykh, S. O. Per'kov

Results of prophylaxis of venous thromboembolism after orthopedic operations

Kursk State Medical University

OBJECTIVE. The research compared efficacy and safety of application of dabigatran and rivaroxaban in prevention of venous thromboembolism after orthopedic operations. **MATERIAL AND METHODS.** An analysis of prophylaxis and treatment results of venous thromboembolism was made in 208 patients who underwent knee and hip arthroplasty. The patients were divided into two statistically homogeneous groups. The first group consisted of 102 patients where dabigatran etexilate therapy was used in fixed dose 220 mg/day. The second group included 106 patients who had prophylaxis by rivaroxaban in dose 10 mg/day. **RESULTS.** Venous thromboembolic complications were noted in 36 (17,3) patients equally in both groups. Internal bleedings of different nature were found in 18 (8,65%) patients with deep venous thrombosis. It occurred more often against a background of therapeutic dose of anticoagulants in the second group (on 2,29%). **CONCLUSIONS.** There wasn't noted any statistically significant difference in efficacy and safety between dabigatran etexilate and rivaroxaban.

Key words: venous thromboembolism, prophylaxis, orthopedic operations

Введение. В России ежегодно выполняется от 60 000 до 80 000 эндопротезирований крупных суставов — коленного и тазобедренного. Учитывая неуклонное старение населения, увеличение распространённости ожирения и сахарного диабета прогнозируется значительный рост дегенеративных заболеваний суставов с возрастанием потребности в эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов до 500 000 операций в год [2, 3].

Тромбоэмболические осложнения после ортопедических операций занимают 2-е место по частоте после инфекционных и регистрируют-

ся без специфической профилактики у 45–70% и у 20–25% больных при её проведении [4]. Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и (или) тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) в настоящее время объединены в понятие «венозный тромбоэмболизм» [5]. Если инфекционные осложнения обычно не приводят к фатальному исходу, то развитие ТЭЛА у 6% больных после эндопротезирования крупных суставов является наиболее частой причиной смертельных исходов [1, 9]. Предметом дискуссии является выбор фармакологического препарата для профилактики венозного тромбоэмболизма. В настоящее

время для этого применяются антагонисты витамина К (варфарин), гепарины (нефракционный и низкомолекулярные), фондапаринукс («Арикстра»), дабигатран этексилат («Прадакса») и ксабанты — ривароксабан («Ксарелто»), апиксабан. Антикоагулянты должны отвечать следующим требованиям: быть высокоэффективными, обладать низким риском кровотечений, простотой применения (пероральный способ употребления), отсутствием необходимости подбора дозы, специального мониторинга, возможностью применения у пожилых людей и у пациентов с печёночной и почечной недостаточностью [6].

«Золотая эра» варфарина для профилактики и лечения венозного тромбоза подходит к концу вследствие непредсказуемой фармакокинетики и фармакодинамики, необходимости частого мониторинга и корректировки доз, взаимодействия с другими препаратами и пищей, содержащей витамин К и алкоголь [10]. Требованиям, предъявляемым к антикоагулянтам, наиболее отвечают новые анти тромботические пероральные препараты: ингибитор IIa фактора свёртывания крови дабигатран этексилат (коммерческое название «Прадакса») и ингибитор Ха фактора ривароксабан («Ксарелто») [8]. Открытым остаётся вопрос, какому из этих препаратов отдать предпочтение для профилактики венозного тромбоза.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и ривароксабана в профилактике и лечении венозного тромбоза после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Материал и методы. Проведен анализ результатов профилактики и лечения венозного тромбоза после эндопротезирования крупных суставов у 208 пациентов в травматологических отделениях областной и городской больницы № 4 г. Курска в 2013–2015 гг. Все пациенты, участвовавшие в клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Больные были разделены на 2 статистически однородные группы в зависимости от того, каким препаратом прово-

дилась профилактика. В 1-ю группу вошли 102 пациента, которые получали дабигатран этексилат в фиксированной дозе 220 мг/сут. Возраст больных первой группы колебался от 46 до 60 лет и составлял в среднем $(56,7 \pm 8,7)$ года. Мужчин было 24, женщин — 78. Эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭПТБС) выполнено у 52, а коленного сустава (ЭПКС) — у 50 пациентов. Вторую группу составили 106 пациентов, которым профилактику проводили ривароксабаном в дозе 10 мг/сут. Возраст больных 2-й группы колебался от 48 до 73 лет и составлял в среднем $(58,3 \pm 9,4)$ года. Мужчин было 22, женщин — 84. Эндопротезирование тазобедренного сустава выполнено у 50, а коленного сустава — у 56 пациентов. Профилактические дозы антикоагулянтов назначали в течение 3 мес.

Критериями включения в исследование были артропластика коленного или тазобедренного сустава, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании, варикозная болезнь вен нижних конечностей легкой степени (по классификации CEAP 1-го и 2-го класса). Критерии исключения: наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии; тяжёлые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек в стадии декомпенсации, варикозное расширение вен нижних конечностей тяжёлой степени (по классификации CEAP 3–6-го класса).

Всем больным состояние венозной системы оценивали путём клинического исследования и ультразвукового ангиосканирования венозной системы нижних конечностей на 5-е сутки после операции. При выявлении клинических и ультразвуковых признаков венозного тромбоза больным выполняли спиральную компьютерную томографию лёгких, а при подтверждении диагноза ТЭЛА производили УЗИ сердца. При подтверждении венозного тромбоза каждому больному назначали анти тромботическую терапию с увеличением до лечебных доз ранее назначенных антикоагулянтов. В 1-й группе больные начинали получать дабигатран этексилат по 150 мг 2 раза в день в течение 6 мес, а во 2-й группе ривароксабан по 15 мг 2 раза в день в течение 3 нед, затем по 20 мг 1 раз в день на протяжении полугода. Коррекцию дозы дабигатрана и ривароксабана не производили. Лабораторный контроль за состоянием гемостаза не осуществляли. После окончания лечения проводили контрольное УЗИ нижних конечностей. Определяли локализацию и характер поражения отдельных сегментов венозной системы. Для оценки тяжести хронической венозной недостаточности (ХВН) в отдалённом периоде применяли общепринятую в западноевропейских странах шкалу Villalt [7]. Субъективные и объективные симптомы ХВН оценивали по 4-балльной шкале, после чего суммировали баллы и определяли тяжесть ХВН по трем

Таблица 1

Частота тромботических осложнений

Вид венозного тромбоза	1-я группа (n=102)				2-я группа (n=106)			
	ЭПТБС (n=52)		ЭПКС (n=50)		ЭПТБС (n=50)		ЭПКС (n=56)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Тромбоз бедренной вены	8	15,38	—	—	8	16	—	—
Тромбоз бедренной вены, ТЭЛА	4	7,69	—	—	2	4,9	—	—
Тромбоз подколенной и берцовых вен	—	—	6	12	—	—	8	14,29
Всего	12	23,07	6	12	10	20,9	8	14,29

степеням: число баллов менее 4 — ХВН отсутствует, от 4 до 10 — ХВН легкой степени, от 10 до 14 — средней, свыше 15 — тяжелой степени.

Результаты. Частота венозных тромбоэмболических осложнений раннего послеоперационного периода представлена в *табл. 1*.

Всего у 36 (17,3 %) пациентов имели место различные венозные тромбоэмболические осложнения. Следует подчеркнуть, что характер поражения вен тромботическим процессом в раннем послеоперационном периоде напрямую зависел от типа ортопедического вмешательства. Так, изолированные тромбозы на уровне общей бедренной вены зарегистрированы у 16 (7,69 %) пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава одинаково часто в обеих группах. Кроме этого, у 6 (2,88 %) больных тромбоз бедренной вены сопровождался развитием ТЭЛА. У этих больных отмечался флотирующий характер проксимальной части тромба. В течение первых 3 сут после увеличения дозы антикоагулянтного препарата до лечебной отмечена фиксация верхушки тромба к стенке вены, что подтверждено данными контрольных УЗИ. Необходимости в постановке кава-фильтра не было. При спиральной компьютерной томографии у этих 6 пациентов отмечен пристеночный тромбоз основного ствола легочной артерии с распространением на сегментарные и субсегментарные артерии, что проявлялось симптомами инфаркт-пневмонии. После проведения курса антитромботической и антибактериальной терапии все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Тромбоз подколенной и берцовых вен обнаружен у 14 (6,73 %) пациентов, на 2,29 % чаще во 2-й группе, чем в 1-й. При дистальных венозных

тромбозах случаев ТЭЛА не зарегистрировано. Пациенты получали лечебные дозы антикоагулянтов. Рецидив заболевания (обнаружение тромба в других, ранее не вовлеченных в тромботический процесс венах) не произошел ни в одном случае. Своевременное выявление случаев венозного тромбоэмболизма в раннем послеоперационном периоде и перевод больных с профилактических на приём лечебных доз антикоагулянтов позволяет ускорить процесс фиксации верхушки тромба к стенке вены, избежать прогрессирования тромбоза и необходимости постановки кава-фильтра.

При изучении безопасности антикоагулянтной терапии установлено, что профилактические дозы обоих препаратов не вызывают развития кровотечений. При приеме лечебных доз зарегистрированы различные кровотечения, частота которых представлена в *табл. 2*.

Безопасность антикоагулянтной терапии сопоставима в обеих группах. Различные нежелательные явления антикоагулянтной терапии зарегистрированы у 18 (8,65 %) больных, статистически недостоверно чаще на 1,59 % во 2-й группе, чем в 1-й. Следует подчеркнуть, что они развились у пациентов с венозным тромбоэмболизмом, получавших лечебные дозы антикоагулянтов. В 14 (6,73 %) случаях они не были клинически значимыми (пациенты не нуждались в госпитализации и отмене антикоагулянтной терапии, эти явления устранялись путём коррекции дозы антикоагулянта). У 4 (1,92 %) пациентов (по два в каждой группе) зарегистрированы случаи тяжёлых кровотечений, потребовавших госпитализации в специализированное отделение с последующим проведением гемостатической терапии. В 1-й группе у 2 пациенток развилось маточное кровотечение, а во 2-й — у 2 желудочное язвенное кровотечение. Приём антикоагулянтов был прекращен, кровотечения остановлены консервативными мероприятиями. При приеме лечебных доз препаратов возможно развитие тяжёлых кровотечений, что свидетельствует о необходимости контроля за проведением лечения.

Распределение больных с венозным тромбоэмболизмом по степеням реканализации венозной системы нижних конечностей на момент окончания лечения представлено в *табл. 3*.

Оба препарата достаточно эффективны в лечении тромбоза глубоких вен. Так, полная реканализация развилась у 14 (38,89 %), а частичная — у 18 (50 %) из 36

Таблица 2

Нежелательные явления антикоагулянтной терапии

Виды осложнений	Пациенты после ортопедической операции (n=208)			
	1-я группа (n=102)		2-я группа (n=106)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Носовое кровотечение	2	1,96	4	3,77
Желудочное кровотечение	—	—	2	1,88
Кровотечение из мочевыводящих путей	2	1,96	—	—
Прямокишечное кровотечение	2	1,96	2	1,88
Гемартроз	—	—	2	1,88
Маточное кровотечение	2	1,96	—	—
Всего	8	7,84	10	9,41

Таблица 3

**Распределение больных
по степеням реканализации тромбированных вен
нижних конечностей**

Степень реканализации вен	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=18)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Полная	8	44,44	6	33,33
Частичная	8	44,44	10	55,55
Окклюзия	2	11,11	2	11,11

Таблица 4

**Распределение больных
по степеням тяжести хронической
венозной недостаточности через 1 год
после окончания лечения**

Степень ХВН	1-я группа (n=102)		2-я группа (n=106)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Отсутствует	80	78,43	76	71,69
Легкая	16	15,68	22	20,75
Средняя	6	5,88	8	7,55
Тяжелая	—	—	—	—

(100 %) больных с венозным тромбозом. Лишь у 4 (11,11 %), по два пациента в каждой группе с тромбозами бедренной вены, реканализация не произошла. Следует подчеркнуть, что у этих больных отмечалось развитие тяжёлых кровотечений, потребовавших прекращения антикоагулянтной терапии. Существенной разницы в восстановлении проходимости глубоких вен при сравнительном анализе обеих групп больных выявлено не было. Распределение больных по степеням тяжести ХВН через 1 год после окончания лечения представлено в табл. 4.

Хроническая венозная недостаточность через год после операции обнаружена у 52 (25 %) пациентов. У 38 (18,27 %) больных преобладала её легкая, а у 14 (6,73 %) средняя степень тяжести. Она развилась у всех 36 (17,3 %) после перенесенного тромбоза глубоких вен и у 16 (7,69 %) пациентов с имевшимися дооперационными нарушениями венозного оттока легкой степени классов C1, C2 по классификации CEAP. Следует подчеркнуть, что у этих больных после операции не развился тромбоз глубоких вен и не увеличилась степень ХВН. Тяжелая ХВН не обнаружена ни у одного больного. Изучение влияния лечебных доз препаратов на процессы реканализации глубоких вен показало их достаточную эффективность, что сопровождалось в большинстве случаев развитием легкой степени ХВН.

Обсуждение. Ретроспективный анализ случаев венозного тромбоза после ортопедических операций показал, что основной их причиной была высокая травматичность операций, обусловленная наличием хронического воспалительного процесса. После операций эндопротезирования тазобедренного сустава воспалительный процесс может распространяться на тканевые структуры сосудистого пучка в паховой области, а при протезировании коленного сустава — на сосудистый пучок в подколенной области. Пусковым моментом тромбообразования в бедренной или подколенной вене является их сдавление отёчными и воспалительными тканями. Применение профилактических доз антикоагулянтов предупреждает распространение тромбогенного процесса на другие отделы венозной системы. Препараты «Ксарелто» и «Прадакса» предупреждают рецидив заболевания и равно безопасны, не имеют преимуществ один перед другим и позволяют проводить длительную антикоагулянтную терапию.

Выводы. 1. Выбор препарата для профилактики после протезирования тазобедренного

или коленного сустава не влияет на частоту развития венозного тромбоза, процессы реканализации тромбированных вен и степень развития хронической венозной недостаточности.

2. Ингибитор IIa фактора свёртывания крови дабигатран («Прадакса») в дозе 220 мг/сут и ингибитор Xa фактора свёртывания крови ривароксабан («Ксарелто») в дозе 10 мг/сут равны по эффективности профилактики венозного тромбоза после эндопротезирования крупных суставов.

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получили.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

- Дорофеев Ю.Л., Пташников Д.А., Ткаченко А.Н., Бахтин М.Ю., Калимуллина А.Ф. Прогноз глубоких инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов // Вестн. хир. 2015. Т. 174, № 5. С. 40–44 [Dorofeev Yu. L., Ptashnikov D. A., Tkachenko A. N., Bakhtin M. Yu., Kalimullina A. F. Prognostic of deep infectious complications in endoprosthesis of hip joints // Vestnik khirurgii. 2015. Vol. 174, No 5. P. 40–44].
- Коваленко А.Н., Шубников И.И., Билык С.С., Денисов А.О., Тихонов Р.М. Возможности современных технологий визуализации и моделирования в ортопедии и их роль в разработке индивидуальных конструкций в хирургии тазобедренных суставов // Вестн. хир. 2016. Т. 175, № 4. С. 46–52 [Kovalenko A. N., Shubnikov I. I., Bilyk S. S., Denisov A. O., Tikhilov R. M. Possibilities of modern technologies of visualization and modeling in orthopedics and their role in the development of individual constructions in surgery of hip joints // Vestnik khirurgii. 2016. Vol. 175, No 4. P. 46–52].

- konstruktsii v khirurgii tazobedrennykh sustavov // Vestnik khirurgii. 2016. Vol. 175, № 4. P. 46–52].
3. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в ортопедической хирургии : новые возможности // Вестн. травмат. и ортопед. 2010. № 1. С. 35–38 [Kopenkin S.S. Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii v ortopedicheskoi khirurgii: novye vozmozhnosti // Vestnik travmatologii i ortopedii. 2010. № 1. P. 35–38].
 4. Кулинчик Т.В., Реброва О.Ю., Маргиева А.В. Клиническая эффективность и безопасность первичной профилактики тромботических осложнений после ортопедических операций // Вестн. травмат. и ортопед. 2012. № 3. С. 39–46 [Kulinchik T.V., Rebrova O.Yu., Margieva A.V. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' pervichnoi profilaktiki tromboticheskikh oslozhnenii posle ortopedicheskikh operatsii // Vestnik travmatologii i ortopedii. 2012. № 3. P. 39–46].
 5. Пасечник И.Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии // Хирургия. 2016. № 2. С. 72–75 [Pasechnik I.N. Ispol'zovanie novykh oral'nykh antikoagulyantov v khirurgii // Khirurgiya. 2016. № 2. P. 72–75].
 6. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии : Российские клинические рекомендации // Травмат. и ортопед. России. 2012. Приложение. №1. Т. 63. С. 1–24 [Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii v travmatologii i ortopedii. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012. Prilozhenie. №1. Vol. 63. P. 1–24].
 7. Хрыщанович В.Я. Посттромботическая болезнь : диагностика, лечение, профилактика // Новости хир. 2013. № 3. С. 120–128 [Khryshchanovich V.Ya. Posttromboticheskaya bolezni': diagnostika, lechenie, profilaktika // Novosti khirurgii. 2013. № 3. P. 120–128].
 8. Gomez-Outes A. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement : systematic review, meta-analysis and indirect treatment comparisons // BMJ. 2012. № 344. P. 36–75.
 9. Lieberman J.R., Pensak M.J. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty // J. Bone Joint Surg. Amer. 2013. Vol 95, № 19. P. 1801–1811.
 10. Stein D., Maatta F., Dallen J.E. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? // Chest. 2011. Vol. 139, № 6. P. 1317–1321.

Поступила в редакцию 25.04.2017 г.

Сведения об авторах:

Суковатых Борис Семенович (e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net), д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей хирургии;
Суковатых Михаил Борисович (e-mail: SukovatykhMB@kursksmu.net), канд. мед. наук, доц. той же кафедры; Перьков Сергей Олегович (e-mail: Perkovso@yandex.ru), студент 6-го курса лечебного факультета; Курский государственный медицинский университет, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.