

© Группа авторов, 2001

К вопросу о профилактике тромбэмболических осложнений при плановой полной артропластике тазобедренного сустава (обзор зарубежной литературы)

И.И. Кузьмин, И.Ф. Ахтямов, С.К. Дубов

Prevention of thrombembolic complications for planned total arthroplasty of the hip (Review of foreign literature)

I.I. Kuzmin, I.F. Akhtiamov, S.K. Doubov

Казанский государственный медицинский университет, Приморская краевая клиническая больница, г. Владивосток

Венозная тромбэмболическая болезнь состоит из группы связанных состояний различной серьезности, включая:

- фатальную ТЭЛА
- не фатальную симптоматическую ТЭЛА
- бессимптомную ТЭЛА
- проксимальный ТГВ
- дистальный ТГВ (симптоматический или нет)
- постфлебетический синдром.

Клинические признаки и симптомы некоторых из этих состояний типа не фатальной ТЭЛА или ТГВ, не специфичны и требуют длительной дифференциальной диагностики [58]. Даже у пациентов высокой степени риска клиническая диагностика имеет чувствительность и специфичность < 50%. В результате истинная частота некоторых из этих состояний может быть только относительно оценена, потому что точная диагностика требует инвазивных методов исследования.

Послеоперационные тромбозы, а в большинстве случаев это тромбоз глубоких вен голени (ТГВ) и тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – являются потенциально смертельными осложнениями [43]. Такие организации как NIHSS [48], ECC [15], THRIET [64] определяют полную артропластику тазобедренного сустава (ПАТС) как вмешательство высокой степени риска. К ним были отнесены те, в которых частота ТГВ голени составляет 40-80%, либо проксимального тромбоза глубоких вен – 10-30%, либо фатальной ТЭЛА – 1-10% [64].

Большая часть тромбозов начинается во вре-

мя операций. Венозный стаз – следствие расположения конечности во время операции, послеоперационного локального отека и иммобилизации после операции. Вращение и полная окклюзия бедренной вены в процессе вывиха тазобедренного сустава и установки протеза также доказаны с использованием интраоперационной венографии. Травма во время вмешательства непосредственно приводит к поддерживаемой активацией факторов свертывания за счет поступления тканевого фактора, что приводит к локальному тромбообразованию в местах сосудистого повреждения и областях венозного стаза [11]. Послеоперационное снижение концентрации антитромбина III и замедление эндогенного фибринолиза способствуют непрерывному росту тромба.

Тромбоз обычно формируется локально в области сниженного кровотока, чаще у створок клапана вен, стопы или голени. Это обычно бессимптомный, самоограниченный процесс, который, как правило, разрешается спонтанно (и связан с очень низким риском развития отдаленной венозной недостаточности и резкими эмболиями). Однако неподдавленный тромбоз вен голени имеет потенциальный риск распространения проксимально, что ведет к реальному риску ТЭЛА и хронической венозной недостаточности.

В связи с тем, что ТГВ развивается в течение оперативного вмешательства, профилактический эффект должен быть реализован в начале операции и в послеоперационном периоде.

Факторы риска венозного тромбоза (ТГВ и ТЭЛА)

Приобретенные:

- | | |
|------------------------------|--|
| - возраст; | - гипорининдуцированная тромбоцитопения; |
| - ожирение; | - предшествующие тромбозы; |
| - иммобилизация; | - оперативное вмешательство; |
| - сепсис; | - оральные контрацептивы; |
| - беременность; | - злокачественные новообразования; |
| - антифосфолипидный синдром; | - миелопролиферативные заболевания; |
| - нефротический синдром; | - язвенный колит. |

Врожденные:

- | | |
|---|-----------------------------|
| - лейденская мутация фактора V; | - дефицит антитромбина III; |
| - дефицит протеина C; | - дефицит протеина S; |
| - мутация гена протромбина (20210 A); | - дисфибриногенемия; |
| - гомоцистинурия; | - дефект тромбомодулина; |
| - нарушение образования и активации плазминогена. | |

Фатальная легочная эмболия после полной артропластики тазобедренного сустава – важная и непреодолимая причина смерти [3, 7, 65]. В ранних исследованиях частота развития ТЭЛА составляла от 2,3% до 3,4% [13, 34]. Эти исторические цифры все еще приводят в поддержку лекарственной профилактики тромбоэмболии [15, 50]. Однако ряд последующих исследований показал частоту развития фатальной ТЭЛА на порядок ниже общепринятой – 0,1-0,2% [47], причем в группе пациентов без лекарственной профилактики тромбоэмболии – 0,34% [68] – (95% ДИ – доверительный интервал 0,09-0,88).

Имеется также большое расхождение между высокой частотой ТГВ, сообщенных в клинических испытаниях использующих флебографию, и частотой симптоматических ТГВ, показанных в исследованиях D.Warwick et al. [68]. Так, известно, что без лекарственной профилактики тромбоэмболии при ПАТС флебографически установленные ТГВ в среднем развиваются у 50% (40-80%), а ТЭЛА у более чем 20% [22], в то время как частота клинического ТГВ была 1,89%, а клинической ТЭЛА – 1,2% [68].

Таким образом, в этом исследовании продемонстрирована общая тромбоэмболическая заболеваемость в течение 6-ти месяцев после ПАТС равная 3,4% (ТГВ – 1,89%, клиническая ТЭЛА – 1,2%, фатальная ТЭЛА – 0,34%).

Рекомендации о проведении фармакологической профилактики тромбоэмболии при эндопротезировании основаны на убеждении, что она уменьшит смертность от основной причины – фатальной ТЭЛА. Однако частота фатальной ТЭЛА оказывается на порядок ниже обычно цитируемой, следовательно – потенциальная польза от профилактики низкая и не может сравниться с риском возможных осложнений. Несмотря на сильное давление научных и фармацевтических источников, хирурги ортопеды не спешат принимать рекомендации, согласно

которым все пациенты, подвергающиеся эндопротезированию, должны получать некоторую форму тромбопрофилактики [6, 7, 39].

При отсутствии тромбопрофилактики пациенты из группы стандартного риска, подвергающиеся ортопедическим вмешательствам, имеют более 40% тромбозов вен голени, в 2-8% – проксимальный тромбоз глубоких вен и в 0,1-0,8% – фатальную ТЭЛА. Пациенты из группы высокого риска, при отсутствии профилактики тромбоэмболии, подвержены более высокой частоте венозных тромбоэмболий: в 40-80% – тромбоз глубоких вен голени, в 10-20% – проксимальный ТГВ и в 1-5% – фатальной ТЭЛА.

Значительное число рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали достоверное уменьшение случаев венографически подтвержденного тромбоза глубоких вен после эндопротезирования тазобедренного сустава, когда использовались различные профилактические режимы. Эти исследования сравнительно просты для выполнения, так как требуют небольшого числа пациентов из-за высокой частоты бессимптомного ТГВ (40-80%). Использование частоты тромбоэмболических нарушений как меры тромбопрофилактики может привести к ложным заключениям, так как считалось, что уменьшение частоты ТГВ приведет к параллельному снижению летальности от ТЭЛА. Однако выявлено, что поскольку фатальное ТЭЛА встречается не часто и не является причиной ряда смертных случаев, то снижение частоты ТГВ не связано со снижением частоты общей летальности. Например, когда используется повышенный уровень антикоагулянтной терапии или комбинация препаратов, частота ТГВ будет снижаться, но общая летальность будет повышаться из-за смертных случаев, связанных с геморрагическими осложнениями [60]. Поэтому лучшей и надежной мерой результата является уровень общей летальности.

Проведен ряд исследований, позволяющих поддержать рекомендации по тромбопрофилактике при ПАТС [51]. Большинство исследований основаны на недостаточном числе наблюдений. Warwick et al. [68] утверждают, что для полноты исследования, в связи с низкой общей летальностью, потребовалось бы наблюдение минимум за 28000 пациентов. По этой причине в ортопедической хирургии до сих пор нет согласия относительно профилактики тромбоэмболии: кому должна проводиться терапия (всем? никому? группе высокого риска?), какая должна быть длительность тромбопрофилактики, какие методы профилактики (лекарственные? механические? их комбинации?).

Отчеты показывают прогрессивное уменьшение частоты фатальной ТЭЛА и смертности за последние три десятилетия. В течение последних 15 лет общая летальность составляла 0,38% (ДИ 0,29-0,47%), частота фатальной ТЭЛА – 0,11% (ДИ 0,07-0,16%). Даже в группе без фармакологической тромбопрофилактики частота фатальных ТЭЛА неподвижна – 0,12% (ДИ 0,03-0,3%).

Частота фатальной ТЭЛА при различных профилактических режимах в исследованиях 1970г., 1980г., 1990г. [47]

Вид проф.	Фатал.	Число пациентов	Частота %	95% ДИ
Отсутствие	4	3432	0,12	0,03-0,30
Гепарин	8	10356	0,08	0,03-0,15
Варфарин	2	5162	0,04	0,00-0,14
Аспирин	3	2700	0,11	0,02-0,32
Декстран	7	2730	0,26	0,10-0,53

Частота общей летальности при различных профилактических режимах в исследованиях 1970г., 1980г., 1990г. [47]

Вид	Летальность	Число пациентов	Частота %	95%ДИ
Отсутствие	10	3355	0,30	0,14-0,55
Гепарин	40	10105	0,40	0,28-0,54
Варфарин	11	3763	0,29	0,15-0,52
Аспирин	4	2649	0,15	0,04-0,39
Декстран	13	2618	0,50	0,26-0,85

К патогенезу тромбоэмболии

Процесс свертывания крови – многофазный, и до настоящего момента полностью не расшифрован. Формирование тромба и фибринолиз находятся в динамическом равновесии, что предотвращает человека от гибели из-за профузного кровотечения или массивного тромбообразования в случае повреждения сосудистой системы. Многие факторы участвуют в этом тонком равновесии, и если происходит значительное нарушение чаши весов – мы встречаемся с кровотечением или тромбозом.

ТГВ начинается в операционной в результате

триады Вирхова: повреждения эндотелия, гиперкоагуляции и венозного стаза.

Эндотелиальное повреждение – следствие непосредственно хирургической травмы глубоких вен и окружающих мягких тканей или косвенно – формирование гематомы или тепловое воздействие при полимеризации цемента.

Венозный стаз – следствие длительной иммобилизации в операционной и ограниченной способности движения в послеоперационном периоде.

Гиперкоагуляция – переходное послеоперационное состояние как часть нормального ответа организма на хирургическое вмешательство.

Предоперационный анамнез и осмотр необходимы для выявления группы высокого риска. Дополнительные факторы риска, предрасполагающие к послеоперационным тромбоэмболиям, перечислены ниже.

Факторы риска тромбоэмболии при ПАТС:

- тромбоэмболии в анамнезе;
- престарелый возраст;
- злокачественные новообразования;
- ожирение;
- варикозно расширенные вены;
- застойная сердечная недостаточность;
- гиперкоагуляция крови (состояние гиперкоагуляции);
- длительная иммобилизация;
- прием эстрогенов;
- длительное оперативное вмешательство;
- обширная интраоперационная травма;
- билатеральное эндопротезирование.

В настоящий момент продолжают исследования наследственных факторов риска типа мутации Лейдена (резистентность V ф. к активированному физиологическому антикоагулянту-протеину C) – аномалия, встречающаяся с частотой 2-5% в общей популяции. Считается, что эта аномалия увеличивает риск ТГВ в 7 раз [21].

Режимы профилактики тромбоэмболии могут быть разделены на две основные группы: механические и фармакологические [9].

Механические:

- прерывистая пневматическая компрессия голени и стопы;
- эластические чулки;
- возвышенное положение конечности;
- изометрические и изотонические упражнения для нижних конечностей;
- ранняя мобилизация пациента.

Фармакологические:

- аспирин;
- декстран;
- различные формы гепарина;

- варфарин;
- дигидроэрготамин;
- гирудин.

Таким образом, профилактика тромбоэмболических осложнений проводится в двух направлениях – механическом и фармакологическом. Механические методы, прежде всего, использование компрессионных устройств, могут быть эффективным дополнительным методом профилактики, но не в качестве единственного средства профилактики. Фармакологические вмешательства включали низкие дозы нефракционированного гепарина [42, 52], корректируемые дозы гепарина, декстрин, варфарин, аспирин и низко молекулярный гепарин. Недавние проспективные исследования, однако, продемонстрировали эффективность только корректируемой дозы варфарина, корректируемой дозы гепарина и низкомолекулярных гепаринов в профилактике ТГВ и ТЭЛА.

Также широко используются различные комбинации вышеперечисленных методов. Эти методы, как было показано во многих исследованиях, уменьшали частоту тромбоэмболии в некоторых группах пациентов [1, 2, 8, 10, 17, 18, 30, 33, 34, 36, 38, 63, 66].

Но в то же время не проводилось крупных исследований, сравнивающих эти методы, где общая летальность или заболеваемость использовалась как результат терапии, поэтому невозможно утверждать, какой метод профилактики является лучшим. Анализ организации NCEPOD предполагает, что гепарин и механические методы в равной степени эффективны [48]. Но даже если этот анализ вводит в заблуждение, и гепарин был более эффективен, эффективность его применения будет девальвироваться риском осложнений гепаринотерапии. Маловероятно, что механические методы вызовут осложнения, характерные для лекарственной профилактики, в то время как имеются доказательства уменьшения частоты ТГВ [18, 30, 33] и недавние исследования продемонстрировали, что прерывистое пневматическое сжатие голени было более эффективно, чем терапия гепарином [56].

Прерывистое пневматическое сжатие (компрессия)

Внешнее пневматическое сжатие преодолевает венозный стаз, периодически сжимая участок конечности, а также ускоряет фибринолиз.

У пациентов с избирательной артропластикой коленного сустава прерывистое пневматическое сжатие приводит к поразительному снижению частоты послеоперационного ТГВ (на 90%) [28], при этом лишено побочных эффектов и риска геморрагических осложнений.

Рассмотрим отдельные методы лекарственной профилактики тромбоэмболии.

Аспирин

Аспирин необратимо подавляет циклооксигеназу ацетилированием, блокируя синтез тромбоцитом тромбоксана А₂, что является главным механизмом антитромботического действия аспирина [27].

Классически – артериальный тромб в значительной степени составлен из тромбоцитов и фибрина и поэтому известен как белый тромб.

Венозный тромб имеет намного более богатое содержание эритроцитов и поэтому известен как красный тромб. Следовательно, с патофизиологической точки зрения, аспирин из-за нарушения агрегации тромбоцитов будет иметь более выраженный эффект для профилактики артериального тромбоза, а не венозного.

Первоначально надеялись, что применение аспирина обеспечит профилактику тромбоэмболии в ортопедической хирургии. Только в одном рандомизированном двойном слепом исследовании W.H. Harris et al. [25] отметил снижение частоты ТГВ при применении аспирина у мужчин, но не у женщин. Другие исследования W.H. Harris et al. [26] были неудачными в попытке показать положительный эффект аспирина в профилактике венозных тромбоэмболий. В связи с сообщением о различном влиянии аспирина на продукцию тромбоцитами – тромбоксана и сосудистой стенкой – простагличина, была выдвинута гипотеза, о большей эффективности низких доз аспирина (0,3 г) по сравнению со средними и высокими (1,2 г) в профилактике тромбоэмболии при эндопротезировании тазобедренного сустава. Однако и она потерпела неудачу в исследованиях W.H. Harris.

Несмотря на это, при анализе общей летальности во время ПАТС было выявлено уменьшение случаев смерти, не связанных с фатальной ТЭЛА, при профилактическом применении аспирина [46].

Декстран

Антитромботические свойства декстрану были приписаны из-за ряда его воздействий:

- уменьшения вязкости крови;
- снижения адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке;
- уменьшения агрегации тромбоцитов;
- замедления образования фибриновых сгустков;
- ускорения процесса фибринолиза (повышение чувствительности к фибринолизу).

Декстран вводится внутривенно во время операции и послеоперационно в течение 5-10 дней. У пациентов с THR в/в декстран эффективен как профилактическое средство, позволяющее уменьшить частоту послеоперационных венозных тромбоэмболии [17, 23, 45].

Основным побочным эффектом декстрана

является перегрузка объемом, что может приводить к сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов со сниженным кардиальным резервом. Также были описаны аллергические реакции, а преимущественно с декстраном 70 – почечная недостаточность.

В исследовании W.N.Harris et al. 1985 [26] декстран вводился в дозе 10 кЛ/кг веса в/в в течение операции, и 7,5 кЛ/кг в следующие дни, и было выявлено повышение частоты кровотечений, когда декстран назначался в дозах превышающих 500 кЛ, в течение операции, но не когда назначался в меньшем объеме, поэтому доза декстрана была изменена в связи с повышением геморрагических осложнений (10 кЛ/кг в день операции, но не более 500 кЛ).

Варфарин

Исследование Francis et al 1983 [19] показало важную роль пероральной профилактики непрямыми антикоагулянтами у пациентов ПАТС. Однако глубокая гипокоагуляция при применении Кумадина (варфарина) – удлинение ПВ в 1,52 раза от нормы – хотя и показала свою эффективность, была сопряжена с существенными и недопустимыми случаями геморрагических осложнений [32].

В рандомизированном проспективном исследовании 100 пациентов [19] сравнивали эффективность и безопасность варфарина натрия и декстрана 40 для предотвращения ТГВ у пациентов группы высокого риска, подвергающихся ТНР. Низкая доза варфарина была начата за 10-14 дней до операции, и ПВ было мониторовано между 1,5-3 секунды (длиннее), чем контрольное значение во время операции; немедленно после операции доза была увеличена так, чтобы продлить протромбиновое время в 1,5 раза от контрольного значения. Таким образом, варфарин назначался в двухступенчатом режиме с намерением ухода от геморрагических осложнений при сохранении эффективности для профилактики венозных тромбоэмболий. Частота венографического ТГВ была существенно сокращена, как частота тромбоза бедренной и подколенной вены [50].

Частота геморрагических осложнений была подобной и низкой (4%) в обеих группах.

Это исследование показало, что уменьшение интенсивности гипокоагуляции варфарина существенно сокращает риск геморрагических осложнений, в то время как профилактическая эффективность для предотвращения тромбоэмболии вен сохраняется.

Основные недостатки терапии непрямыми антикоагулянтами: необходимость регулярного мониторинга протромбинового времени, риск кровотечения от 1% до 5%, и отсроченное время действия, что потенциально может оставлять

пациента без защиты в течение периода самого высокого риска для формирования тромбоза [29, 31]. Потенциальные следствия этой проблемы могут быть преодолены продолжением терапии варфарином после выписки. Снижение частоты ТЭЛА ассоциируется с продолжительной варфаринотерапией (в течение более чем двух недель), предполагающей, что может быть предотвращено прогрессирование клинически бессимптомного (латентного) ТГВ как причины развития тромбоэмболии.

Другой недостаток состоит в том, что варфарин взаимодействует с большим число лекарственных препаратов. Например, комбинация варфарина с нестероидными противовоспалительными препаратами, как было показано, увеличивает риск язвенных кровотечений почти в 13 раз, особенно у пациентов пожилого возраста.

Гепарин

Стандартный нефракционированный гепарин – гетерогенная смесь гликозаминогликанов. Гепарин, связанный с антитромбином III, увеличивает активность эндогенного антикоагулянта (АТ III) в 1000 раз. Комплекс гепарин – антитромбин III ингибирует ряд активированных факторов свертывания, включая тромбин и факторы Ха и Ixa. Низкомолекулярные гепарины получены из стандартного гепарина химической или ферментативной деполимеризацией, и их молекулярный вес располагается в диапазоне от 1000 до 10000 дальтон (в среднем около 4500 дальтон). Молекулярная масса стандартного, нефракционированного гепарина располагается от 3000 до 50000 дальтон (в среднем около 15000 дальтон). НМГ (низкомолекулярный гепарин) также действует, усиливая активность антитромбина III, хотя из-за меньшего размера этих молекул основной эффект реализуется через инактивацию фактора Ха.

Профилактика тромбоэмболии с использованием низких доз гепарина п/к 5000 ЕД через 8-12 часов (2-3 раза в сутки) эффективна у пациентов общей хирургии группы высокого риска, но неэффективна для предотвращения венозной тромбоэмболии у ортопедических пациентов [24, 55].

Имеются сообщения о рандомизированном исследовании при эндопротезировании тазобедренного сустава, где доза подкожного гепарина увеличивалась к уровню, который преодолевал тромбофилическую тенденцию, восстанавливая нарушенное гемостатическое равновесие, которое произошло как патофизиологический ответ на оперативное вмешательство [20]. Эти исследователи показали, что укорачивание АПТВ, которое происходит в течение первой послеоперационной недели, может быть приведено к норме, без проведения терапевтической анти-

коагуляции, и венозный тромбоз может быть предотвращен при использовании откорректированных доз подкожного гепарина [5, 54].

79 пациентов, подвергающихся THR, были беспорядочно распределены на две группы, получающие фиксированную низкую дозу (3500 ЕД) гепарина п/к каждые восемь часов; или дополнительный подход, использующий начальную дозу 3500 ЕД, и затем так откорректированную, чтобы поддерживать АПТВ между 31,5 и 36 секунд. Профилактика подкожным введением гепарина была начата в обеих группах за два дня до операции и продолжена в течение 7-9 дней после операции.

Венография показала тромбоз глубоких вен только у 5% (13%) из 38 пациентов в группе с откорректированной дозой гепарина по сравнению с 16% (39%) из 41 пациента в группе, получающей фиксированную низкую дозу гепарина ($p < 0,01$). Частота проксимального тромбоза (подколенной, бедренной, подвздошной вен) была значительно сокращена в группе корректирующей дозы (5%) по сравнению с фиксированной низкой дозой (32%) ($p < 0,003$). Этот положительный эффект не сопровождался повышением геморрагических осложнений. Результаты показали, что профилактика с корректируемой дозой гепарина – эффективный и безопасный метод для предотвращения венозного тромбоза при ПАТС [41, 57, 62].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

К сожалению, использование профилактических режимов гепарин – корректируемой дозы и корректируемой дозы варфарина или других непрямых антикоагулянтов требуют ежедневного лабораторного мониторинга – теста АПТВ (АЧТВ) – (активированного частичного тромбопластинового времени) – для гепарина и тестов ПВ – (тромбинового времени) АПТВ для контроля непрямых антикоагулянтов, что представляет трудность в отечественных условиях из-за отсутствия стандартных реагентов во многих лабораториях для выполнения этих тестов. Поэтому в фокусе профилактики тромботических осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава (ТГВ и ТЭЛА) остается использование низкомолекулярных гепаринов, основными преимуществами которых являются улучшенные фармакокинетические характеристики (маленькая степень связывания с белками плазмы, клетками эндотелия и клетками крови, что удлиняет период полувыведения и определяет практически полную биодоступность этих препаратов) и способность главным образом ингибировать активированный фактор X (а), что в терапевтических дозах не вызывает удлинения тестов АПТВ (гипокоагуляции) и, следовательно, нет необходимости в лабораторном монито-

ринге [37, 53]. Это позволяет назначать НМГ подкожно 1 или 2 раза в сутки. Риск гепарининдуцированной тромбоцитопении при применении НМГ также ниже, чем при применении МФГ [67].

Таким образом, препараты НМГ отличаются от стандартного гепарина более продолжительным периодом полувыведения, более устойчивы к антикоагулянтным действиям и более приятным соотношением антитромбоцитарной и прогеморрагической активности [27, 35].

Несколько НМГ было оценено в клинических исследованиях по профилактике и лечению тромбозэмболических заболеваний [40]. Имеют значение химические и фармакологические отличия между различными типами НМГ, и из-за этих отличий требуются испытания для каждого НМГ с целью оценки всех показаний и места в системе терапии.

Различные типы НМГ:

- | | |
|----------------|---------------|
| – эноксапарин; | – надропарин; |
| – дальтепарин; | – тинзапарин; |
| – ардепарин; | – ревипарин. |

Наиболее часто применяемыми в ортопедической хирургии являются эноксапарин и надропарин. Эноксапарин (клексан) в профилактическом режиме используется в дозе 40 мг п/к 1 раз в сутки. Первая доза вводится за 12 часов до оперативного вмешательства. Надропарин (фраксипарин) вводится п/к 1 раз в сутки при массе тела 51-70 кг – 0,3 ml (7500 А Ха ICU); 71-95 кг – 0,6 ml (15000 А Ха ICU), за 12 часов перед оперативным вмешательством. Длительность профилактической терапии НМГ должна быть не менее 7-14 дней.

Проведенные рандомизированные исследования, оценивающие риск развития тромбозэмболии в стационаре и эффективность длительной профилактики препаратами НМГ (Bergquist D), показали, что у пациентов после THR, выписанных на 13-15 день после операции и не получающих антитромботической профилактики, риск поздних ТГВ остается высоким по крайней мере до 35 дней после оперативного вмешательства. Частота ТГВ на 21 день после выписки была значительно ниже в эноксапарин-группе (7,1%), чем в плацетогруппе (19,3%). Также было показано существенное снижение частоты развития проксимального ТГВ. Всем больным вводили эноксапарин по 40 мг п/к 1 раз в сутки. Результаты данных исследований свидетельствуют в пользу продолжения профилактического лечения и после выписки из стационара, особенно когда пациентов выписывают вскоре после операции или когда они принадлежат к группе высокого риска тромбозэмболических осложнений. При назначении месячного курса эноксапарина после плановой артропла-

стики тазобедренного сустава тромбоэмболические осложнения наблюдаются реже, чем при его использовании только в период госпитализации.

Хотя НМГ не свойственна большая эффективность, как нефракционированному гепарину, они вызывают меньше геморрагических осложнений, обладают лучшей биологической доступностью – 90% (по сравнению с 30-40% для стандартного гепарина), значительно меньше связываются с плазменными белками, сосудистым эндотелием и циркулирующими клетками, и период полувыведения "в 4 раза длиннее", чем у стандартного гепарина.

Все это ограничивает межиндивидуальные вариации в антитромботическом эффекте и так же дает клинические преимущества: используется стандартная доза для всех пациентов из расчета на кг веса, вводимая один или два раза в день, и отсутствует необходимость в лабораторном мониторинге (при введении стандартного гепарина необходим ежедневный лабораторный контроль АПТВ и последующая коррекция дозы).

Низкомолекулярные гепарины, как было показано, – класс лекарств, которые уменьшают риск ТГВ (проксимального и дистального) по крайней мере на 70% по сравнению с плацебо. Профилактические дозы НМГ не увеличивают ни АНТВ (АПТВ), ни частоту кровотечений, что было выявлено в рандомизированном исследовании по сравнению с плацебо [4]. Сравнивали эффективность и безопасность эноксапарина с группой плацебо после ПАТС. Частота ТГВ была 12% и 42%, соответственно, и частота проксимального венозного тромбоза была 4% и 20% соответственно.

В мета-анализах M.Nurmohamed et al. [49] и в недавних исследованиях B.Eriksson et al. [16] и C.Colwell et al. [12] НМГ продемонстрировали большую эффективность, чем нефракционированный гепарин, без увеличения частоты геморрагических осложнений. Так как имеются значительные отличия в составах, различных дозах и различной активности НМГ, требуются дополнительные исследования, чтобы определить, насколько велики клинические различия, чтобы предпочитать один препарат другому. Финансовые отличия – также важный фактор в определении использования этих препаратов в ортопедии.

Гепарин – корректируемая доза, низкая доза варфарина и низкомолекулярные гепарины – все эффективны в той или иной мере в уменьшении венозных тромбоэмболий при эндопротезировании суставов [59, 61]. Оптимальная продолжительность профилактики еще не определена (рекомендации колеблются от прерывания профилактики в день, когда пациент начинает ходить, до трех месяцев после артропластики).

Гирудин

Гирудин – высоко активный, специфичный и необратимо действующий ингибитор человеческого тромбина [44].

Целенаправленная ингибция тромбина – новый метод профилактики послеоперационного ТГВ. Ограниченные возможности гепарина обусловлены частично зависимостью от кофакторов и частично неспособностью гепарин-антитромбин III комплекса ингибировать фибрино-связанный тромбин.

Низкомолекулярный гепарин разделяет биологические ограничения нефракционированного гепарина. Напротив, гирудин и другие прямые ингибиторы тромбина инактивируют и свободный, и фибрин-связанный тромбин, следовательно, можно ожидать уменьшение случаев образования тромбов.

Рекомбинантный гирудин – desirudin, как и натуральный, является эффективным антикоагулянтом. Кроме того, результаты двух клинических испытаний указывали, что desirudin, вводимый подкожно в дозах 10, 15, 20 мг два раза в день, является безопасным при применении у пациентов с ТНР [16].

Эффект desirudin может контролироваться измерением АПТВ с максимальным значением в 1,37 раза относительно начального. Например, увеличение АПТВ от 35 до 48 секунд может ожидаться, когда препарат вводится по 15 мг два раза в день.

Проведено мультицентровое рандомизированное, двойное слепое исследование, где сравнивалась эффективность и безопасность desirudin 15 мг два раза в день, с нефракционированным гепарином (5000 ЕД три раза в шесть дней) у пациентов с ПАТС. Терапия проводилась подкожно, начиная за день до операции и продолжая от 8 до 11 дней. Наличие проксимального тромбоза было также значительно меньше ($p < 0,0001$) в группе desirudin (3%) по сравнению с 16% в группе гепарина. Не имелось ТЭЛА и смертных случаев в течение периода профилактики. В течение периода наблюдения (6 недель) ТЭЛА была подтверждена у 4-х пациентов, получавших гепарин. Не имелось никаких отличий между группами относительно различных кровотечений или геморрагических осложнений.

Эти данные показывают, что введение дозы desirudin 15 мг п/к два раза в день, начатое до операции ежедневно, по крайней мере, в течение 8 дней – эффективный, безопасный способ профилактики тромбоэмболических осложнений без определенных требований для лабораторного мониторинга, у пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава.

До недавнего времени считалось, что профилактика может быть прекращена после выписки пациента из больницы, однако с тенденцией к

укорочению сроков пребывания в стационаре стало очевидно, что период, в течение которого сохраняется высокий риск ТГВ, продлевается и после выписки.

Таким образом, ясно, что успешная профилактика требует раннего вмешательства и продолжения в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement / H.C. Amstutz, D.A. Friscia, F. Dorey, B.T. Carney // *J. Bone Jt. Surg.* – 1989. – Vol. 71-A, No 3. – P. 321-326.
2. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy -III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients // *Br. Med. J.* – 1994. – Vol. 308. – P. 235-246.
3. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial // *Lancet.* – 1960. – Vol. 1. – P.1309-1312.
4. Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin. A prospective study in 52 patients / W.R. Bell, P.A. Tomasulo, B.M. Alving, T.P. Duffy // *Ann. Intern. Med.* – 1976. – Vol. 85, No 2. – P. 155-160.
5. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis / D.P. Brandjes, H. Heijboer, H.R. Buller et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327, No 21. – P. 1485-1489.
6. Brenkel I.J., Clancy M.J. Total hip replacement and antithrombotic prophylaxis // *Br. J. Hosp. Med.* – 1989. – Vol. 42, No 4. – P. 282-284.
7. Campling E.A., Devlin H.B., Hoil RW, Lunn JN. The report of the National Enquiry into Perioperative Death 1991/1992. London: National Enquiry into Perioperative Deaths, 1993.
8. Clagett G.P., Reisch J.S. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 208, No 2. – P. 227-240.
9. Prevention of venous thromboembolism / G. P. Clagett, F. A. Anderson, J. Heit // *Chest.* – 1995. – Vol. 108, Suppl 4. – P. 312S – 334S.
10. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery / R. Collins, A. Scrimgeour, S. Yusuf, R. Peto // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318, No 18. – P. 1162-1173.
11. Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice / R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E.W. Salzman. – Philadelphia: JB Lippincott, 1982.
12. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group / C. W. Colwell, T. E. Spiro, A.A. Trowbridge et al. // *J. Bone Jt. Surg.* – 1994. – Vol. 76-A, No 1. – P. 3-14.
13. Coventry M.B., Nolan D.R., Beckenbaugh R.D. "Delayed" prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 1212 total hip arthroplasties // *J. Bone Jt. Surg.* – 1973. Vol. 55-A, No 7. – P. 1487-1492.
14. Della Valle C.J., Steiger D. J., Di Cesare P. E. Thromboembolism after hip and knee arthroplasty: diagnosis and treatment // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 1998. – Vol. 6, No 6. – P.327-336.
15. ECC. Prevention of thromboembolism. European Consensus Statement. - London: Med-Orion Publishing Company, 1992.
16. A dose - finding trial evaluating the efficacy and safety of three different doses of recombinant hirudin, CGP 39393 (Revasc - Ciba) in patients total hip replacement / B. I. Eriksson, P. Kalebo, S. Ekman et al. // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 73, No 6. – P. 1108.
17. Evarts C.M., Fell E.J. Prevention of thromboembolic disease after elective surgery of the hip. // *J. Bone Jt. Surg.* – 1971. – Vol. 53-A, No 7. – P. 1271-1280.
18. Fordyce M.J., Ling R.S. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement // *J. Bone Jt. Surg.* – 1992. – Vol. 74-B, No 1. – P. 45-49.
19. Two-step warfarin therapy. Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding / C.W. Francis, V.J. Marder, C.M. Evarts, S. Yaukoolbodi // *JAMA.* – 1983. – Vol. 249, No 3. – P. 374-378.
20. Glazier R.L., Crowell E.B. Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy // *JAMA.* – 1976. – Vol. 236, No 12. – P. 1365-1367.
21. Guy D. Paiemet, Gerrah Mendelsohn The risk of venous thromboembolism in the orthopaedic patient: Data. Orthopaedics International Edition, 1997. - March/April.
22. Haake D.A., Berkman S.A. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis and diagnosis // *Clin. Orthop.* – 1989. – Vol. 242. – P.212-231.
23. Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement / W.H. Harris, E.W. Salzman, C. Athanasoulis et al. // *J. Bone Jt. Surg.* – 1974, No 8. Vol. 56-A. – P. 1552-1562.
24. Cuff-impedance phlebography and 125I fibrinogen scanning versus roentgenographic phlebography for diagnosis of thrombophlebitis following hip surgery. A preliminary report. / W.H. Harris, C.A. Athanasoulis, C. A. Waltman, E.W. Salzman // *J. Bone Jt. Surg.* – 1976. - Vol. 58-A, No 7. – P. 939-944.
25. Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement / W.H. Harris, E.W. Salzman, C.A. Athanasoulis et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – Vol. 297, No 23. – P. 1246-1249.
26. Prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement. Dextran and external pneumatic compression compared with 1.2 or 0.3 gram of aspirin daily. / W.H. Harris, C.A. Athanasoulis, C. A. Waltman, E.W. Salzman // *J. Bone Jt. Surg.* – 1985. – Vol. 67-A, No 1. – P. 57-62.
27. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness and side effects / J. Hirsh, J.E. Dalen, V. Fuster, L.B. Harker et al. // *Chest.* – 1995. – Vol. 108, Suppl. 4. – P. 247-257.
28. Effectiveness of intermittent pulsatile elastic stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery / R. Hull, T.J. Delmore, J. Hirsh et al. // *Thromb. Res.* – 1979. – Vol. 16, No 1-2. – P. 37-45.
29. Warfarin sodium venous low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis / R. Hull, T. Delmore, E. Genton et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1979. – Vol. 301, No 16. – P. 855-858.
30. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement / R.D. Hull, G.E. Raskob, M. Gent et al. // *JAMA.* – 1990. – Vol. 263, No 17. – P. 2313-2317.

31. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis / R. Hull, J. Hirsh, R. Jay et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307, No 27. – P. 1676-1681.
32. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation / R. Hull, G. Raskob, G. Pineo et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329, No 19. – P. 1370-1376.
33. Ishak M.A., Morley K.D. Deep venous thrombosis after total hip arthroplasty: a prospective controlled study to determine the prophylactic effect of graded pressure stockings // *Br. J. Surg.* – 1981. – Vol. 68, No 6. – P. 429-432.
34. Johnson R., Green J.R., Charnley J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement // *Clin. Orthop.* – 1977. – Vol. 127. – P. 123-132.
35. Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P., Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low-molecular weight heparins // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80, No 6. – P. 689-704.
36. Heparin and dihydroergotamine prophylaxis against thromboembolism after hip arthroplasty / V.V. Kakkar, P.J. Fok, W.J. Murray et al. // *J. Bone Jt. Surg.* – 1985. – Vol. 67-B, No 4. – P. 538-542.
37. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group / M. M. Koopman, P. Prandoni, F. Piovella et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334, No 11. – P. 682 - 687.
38. Lassen MR, Borris LC Mobilization after hip surgery and efficacy of thromboprophylaxis. // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337, No 8741. – P. 618.
39. Laverick M.D., Croal S.A., Mollan R.A. Orthopaedic surgeons and thromboprophylaxis // *Br. Med. J.* – 1991. – Vol. 303, No 6802. – P. 549-550.
40. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular weight heparins: A meta-analysis / A.W. Lensing, M.H. Prins, B.L. Davidson, J. Hirsh // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 155, No 6. – P. 601-607.
41. Heparin-induced cutaneous necrosis unrelated to injection sites. A sign of potentially lethal complications / L.E. Levine, J.E. Bernstein, K. Soltani et al. // *Arch. Dermatol.* – 1983. – Vol. 119, No 5. – P. 400-403
42. Lotke P.A., Ecker M.L., Alavi A., Berkowitz H. Indications for the treatment of deep venous thrombosis following total knee replacement. // *J. Bone Jt. Surg.* – 1984. – Vol. 66-A, No 2. – P. 202-208.
43. Lotke P.A., Steinberg M.E., Ecker M.L. Significance of deep venous thrombosis in the lower extremity after total joint arthroplasty // *Clin. Orthop.* – 1994. – Vol. 299. – P. 25-30.
44. Pharmacological studies on the antithrombotic action of hirudin in experimental animals / F. Markwardt, J. Hauptmann, G. Nowak et al. // *Thromb. Haemost.* – 1982. – Vol. 47, No 3. – P. 226-229.
45. Low molecular weight heparin compared with dextran as prophylaxis against thrombosis after total hip replacement / T. Matzsch, D. Bergqvist, H. Fredin, U. Hender // *Acta Chin. Scand.* – 1990. – Vol. 156, No 6-7. – P. 445-450.
46. Murray D.W., Carr A.J., Bulstrode C.J. Pharmacological thromboprophylaxis and total hip replacement // *J. Bone Jt. Surg.* – 1995. – Vol. 77-B, No 1. – P. 3-5.
47. Murray D.W., Britton A.R., Bulstrode C.J. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement // *J. Bone Jt. Surg.* – 1996. – Vol. 78-B, No 6. – P. 863-870.
48. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development // *JAMA.* – 1986. – Vol. 256, No 6. – P. 744-749.
49. Low-molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis / M. T. Nurmohamed, F.R. Rosendaal, H.R. Buller et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340, No 8812. – P. 152-156.
50. Routine use of adjusted low-dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement / G.D. Paiement, S.J. Wessinger, R. Hughes, W.H. Harris // *J. Bone Jt. Surg.* – 1993. – Vol. 75-A, No 6. – P. 893-898.
51. Parker-Williams J, Vickers R. Major Orthopaedic surgery on the leg and thromboembolism. *Br. Med. J.* – 1991. – Vol. 303, No 6802. – P. 531-532.
52. Patterson B.M., Marchand R., Ranawat C. Complications of heparin therapy after total joint arthroplasty // *J. Bone Jt. Surg.* – 1989. – Vol. 71-A, No 8. – P. 1130-1134.
53. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis / P. Prandoni, A. W. Lensing, H.R. Buller et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339, No 8791. – P. 441 – 445.
54. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial / R.A. Rashke, B.M. Reilly, J.R. Guidry et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1993. Vol. 119, No 9. – P. 874-881.
55. Salzman EW. Progress in preventing venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 309, no 16. – P. 980-982.
56. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump / F.S. Santori, A. Vitullo, M. Stopponi et al. // *J. Bone Jt. Surg.* – 1994. – Vol. 76-B, No 4. – P. 579-583.
57. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis / G. Simonneau, B. Charbonnier, H. Decousus et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153, No 13. – P. 1541-1546.
58. An assessment of deep venous function following total hip arthroplasty complicated by venographically proven deep vein thrombosis [abstract]. / J.A. Scinner, D.J. Gerrard, H. Zahn et al. // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 73, No 6. – P. 1110.
59. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate and postoperative mortality / V. Seagroatt, H.S. Tan, M. Goldacre et al. // *Br. Med. J.* – 1991. – Vol. 303, No 6815. – P. 1431-1435.
60. Seagroatt V., Buestrode C., Murray D.W. Antiplatelet prophylaxis: combination treatment may cause bleeding // *Br. Med. J.* – 1994. – Vol. 308, No 6929. – P. 651.
61. A clinico-pathological study of fatal pulmonary embolism in a specialist orthopaedic hospital / H. Sheppard, J. Henson, D.J. Ward, B.T. O'Connor. // *Arch. Orthop. Traumat. Surg.* – 1981. – Vol. 99, No 1. – P. 65-71.
62. Low - molecular - weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of meta-analysis / S. Siragusa, B. Cosmi, F. Piovella et al. // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 100, No 3. – P. 269-277.
63. Thorburn J., Loudon J.R., Vallance R. Spinal and general anaesthesia in total hip replacement: frequency of deep vein thrombosis // *Br. J. Anaesth.* – 1980. – Vol. 52, No 11. – P. 1117-1121.
64. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group // *Br. Med. J.* – 1992. – Vol. 305, No 6853. – P. 567-574.
65. Tremain M.D., Choroszy C.J., Menking S.A. Deep vein thrombosis in the total hip arthroplasty patient after hospital discharge // *J. Vase Technology* – 1991. – Vol. 15. – P. 205-206.
66. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery / A.G. Turpie, M.N. Levine, J. Hirsh et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315, No 15. – P. 925-929.

67. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. / T.E. Warkentin, M.N. Levine, J. Hirsh et al. // N. Engl. Med. – 1995. – Vol. 332, No 20. – P. 1330-1335.
68. Warwick D., Williams M.H., Bannister G.C. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis // J. Bone Jt. Surg. – 1995. – Vol. 77-B, No 1. – P. 6-10.

Рукопись поступила 04.05.2000.

Предлагаем вашему вниманию

Методические рекомендации:

- 📖 Аппарат и способы внешней спице-стержневой фиксации таза мелких домашних животных. – Курган, Санкт-Петербург, 2000. - 17 с.
 - 📖 Ахондроплазия. Билокальный дистракционный остеосинтез голени. – Курган, 1998. - 24 с.
 - 📖 Организация экспертизы и обоснование сроков нетрудоспособности больных при лечении переломов костей конечностей методом Илизарова. - Курган, 1994. - 13 с.
 - 📖 Прижизненное исследование биомеханических свойств кожных покровов. - Курган, 1995. - 14 с.
 - 📖 Применение аппарата Илизарова при переломах коротких трубчатых костей. - Курган, 1997. - 27 с.
 - 📖 Оперативное лечение больных с аплазией большеберцовой кости с применением аппарата Илизарова. - Курган, 1997. - 20 с.
 - 📖 Оперативное лечение больных с посттравматическими контрактурами локтевого сустава с применением аппарата Илизарова. - Курган, 1997. - 18 с.
 - 📖 Приборы и методы функционального биоуправления в реабилитации двигательных функций верхней конечности при её удлинении по Илизарову. - Курган, 1997. - 21 с.
 - 📖 Реабилитация людей с низким ростом. Курган, 1998. - 21 с.
 - 📖 Способы внешней спице-стержневой фиксации поясничного отдела позвоночного столба собаки и их топографо-анатомическое обоснование. – Троицк, Курган, 2000. - 23 с.
 - 📖 Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении диафизарных переломов длинных трубчатых костей верхней конечности у больных, страдающих сахарным диабетом. - Курган, 1997. - 30 с.
 - 📖 Чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова при огнестрельных переломах. - Курган, 1998. - 24 с.
 - 📖 Способы стимуляции кровообращения при облитерирующих заболеваниях артерий конечностей. - Курган, 1998. - 20 с.
-