

УДК 616.72-089.843-06:616-005.6-084

Профилактика тромбоемболических осложнений при эндопротезировании суставов с использованием эноксипарина

В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, О. А. Подгайская

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Replacement arthroplasty is connected with a high risk of complications, deep vein thrombosis and pulmonary embolism being the most dangerous of them. Today low molecular weight heparins are regarded as the «gold standard» for preventing venous thromboembolic complications in case of orthopaedic interventions. The purpose of the present work was as follows: to study the effect of enoxiparin on the haemostasis system and assess its possible use in patients after total hip joint arthroplasty. Indices of clinical and biochemical analyses of blood and urine and coagulogrammes were estimated. The drug did not produce any negative effect on the indices of clinical and biochemical analyses of blood and urine. An increased content of the intravascular thrombopoiesis marker — reaction of the fibrin-monomer complex, fibrinolytic activity, higher D-dimer values — was revealed. Anti-factor Xa activity was at the level, recommended for high risk patients. Hence, enoxiparin at a dose of 40 mg subcutaneously once a day improves indices of the haemostasis system during the postoperative period, does not cause any side or adverse effects and can be recommended for preventing thromboembolic complications in patients after hip joint arthroplasty.

Эндопротезування суглобів пов'язано з високим ризиком ускладнень, серед яких найбільш небезпечними є тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії. Сьогодні низькомолекулярні гепарини (НМГ) вважають «золотим стандартом» для попередження венозних тромбоемболічних ускладнень у разі ортопедичних втручань. Мета роботи: вивчити вплив еноксипарину на систему гемостазу та оцінити можливість його застосування у пацієнтів після тотального ендопротезування кульшового суглоба. Оцінено показники клінічного, біохімічного аналізів крові, сечі та коагулограми. Препарат не чинить негативного впливу на показники клінічного, біохімічного аналізів крові та сечі. Встановлено підвищений вміст маркера внутрішньосудинного тромбоутворення — реакція фібрин-мономерного комплексу, фібринолітичної активності, Д-димера. Анти-Ха-факторна активність склала рекомендований рівень для пацієнтів високого ризику. Отже, еноксипарин у дозі 40 мг підшкірно 1 раз на добу покращує показники системи гемостазу в післяопераційному періоді, не викликає побічних або небажаних явищ і може бути рекомендований для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих після ендопротезування кульшового суглоба.

Ключевые слова: эндопротезирование, антикоагулянт, тромбоемболические осложнения, тазобедренный сустав

Введение

Эндопротезирование суставов связано с высоким риском осложнений, среди которых наиболее опасными являются тромбоз глубоких вен и тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА). У пациентов, получающих тромбопрофилактику, частота развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (симптомного и асимптомного) спустя 3 мес после оперативного лечения составляет от 0,8 % до 9 %,

а ТЭЛА (фатальной и нефатальной) — от 0,1 % до 0,3 %. В случаях отсутствия профилактики процент данных осложнений достигает 20–40 % [4, 5, 7]. Несмотря на значительные научные исследования, ныне продолжают дебаты о том, какой из методов профилактики наилучший. Сегодня опубликованы рекомендации и Американского института торакальных врачей (American Colligue

of Chest Physicians, ACCP), и 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 [3, 5, 6]. «Идеальный» метод профилактики для группы пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений должен быть клинически эффективным, без побочных явлений, практичным и простым в использовании, не требовать мониторинга и быть относительно недорогим. Но, к сожалению, «идеального» 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, учитывая, что тромбоз глубоких вен чаще возникает во время операции и ближайшем послеоперационном периоде [8]. В США хирурги начинают введение антикоагулянта спустя 12–24 ч после операции, чтобы свести к минимуму риск геморрагических осложнений. На основе метаанализа проведенных исследований показано, что дооперационное применение НМГ позволяло добиться несколько большего профилактического эффекта, но приводило к увеличению риска развития геморрагических осложнений [8]. В рекомендациях ACCP сделан вывод, что предоперационное и послеоперационное применение НМГ существенно не отличается по эффективности и безопасности, соответственно оба подхода являются приемлемыми.

Для предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах НМГ считаются «золотым стандартом». Основными преимуществами этих препаратов являются быстрое антитромботическое действие, более длительный в сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ) период полувыведения и антитромботического действия (17–24 ч). НМГ в меньшей степени связываются с белками острой фазы, т. е. сохраняют свое воздействие на фоне эндогенной интоксикации, обладают более предсказуемым дозозависимым антикоагулянтным эффектом, не стимулируют, а ослабляют агрегацию тромбоцитов, реже (менее 0,5 %) вызывают тромбоцитопению. Вариабельность клинических эффектов у различных пациентов при использовании этих препаратов невелика, а влияние на протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) незначительно. Данные препараты имеют линейную фармакокинетику, а период полу-

выведения составляет 4,5 ч [1]. Назначение этих препаратов не требует лабораторного мониторинга, что делает возможным их применение в амбулаторной практике. По данным ACCP, профилактика НМГ получила 1А степень эффективности и рекомендована для применения как минимум в течение 10 дней с продлением до 28–35 дней послеоперационного периода без увеличения риска возникновения острых кровотечений.

Цель работы: изучить влияние на систему гемостаза низкомолекулярного гепарина эноксипарина и оценить возможность его применения у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте от 21 до 79 лет с заболеваниями, последствиями травм тазобедренного сустава, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии суставов ГУ «ИППС им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины». Антикоагулянт «Фленокс» вводили с профилактической целью в дозе 0,4 мл подкожно оперированным больным с хроническими заболеваниями и последствиями повреждений крупных суставов. В исследованной группе большинство составили пациенты средней и старшей возрастных категорий, что проявилось наличием 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 проведено тотальное бесцементное эндопротезирование, в одном случае гибридное, у остальных с использованием цементной фиксации. Все операции проводили под спинномозговой анестезией. Не включали в исследование пациентов с признаками или имеющимися в анамнезе заболеваниями периферических сосудов; перенесших острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбозы сосудов любой этиологии, а также больных с высоким риском кровотечения.

Антикоагулянтную терапию начинали за 12 ч до операции и продолжали в течение 10 дней препаратом «Фленокс» в дозе 40 мг подкожно 1 раз в сутки. Оценена частота развития тромбоэмболических осложнений и изучены показатели коагулограммы. С целью анализа влияния на систему гемостаза исследовали уровень анти-Ха-факторной активности, показатели коагуляционного гемостаза (реакция

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови

Показатели	До операции	После операции		
		1–3 сутки	7–10 сутки	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

фибрин мономерных комплексов, РФМК; активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ) до операции и на 5–7 сутки после вмешательства. На дооперационном этапе всем пациентам проводили доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей для выявления признаков тромбоза вен. В последствии для контроля эффективности антикоагулянтной терапии данное исследование проводили на 7–10 сутки послеоперационного периода.

Оценку влияния препарата на состояние внутренних органов проводили по данным клинического, биохимического анализов крови, дополнительно оценивали интра- и послеоперационную кровопотерю.

В период исследования пациентам назначали курс антибактериальной, инфузионной, сосудистой терапии. После выписки из стационара пациенты продолжали получать профилактическую дозу эноксипарина 40 мг подкожно 1 раз в сутки на протяжении еще 20 дней или принимали «Варфарин» под контролем протромбинового индекса и международного нормализованного отношения (МНО).

Результаты и их обсуждение

В исследованной группе мы не наблюдали ни одного достоверного случая ТЭЛА.

Тромбоз глубоких вен оперированной нижней конечности наблюдали у одного пациента. Диагноз был установлен на 7-й день по данным ультразвукового исследования, при котором выявлен тромбоз подколенной вены с признаками реканализации, давностью до двух недель. Течение тромбоза было бессимптомным, клинически не сопровождалось отеком конечности, болевым синдромом. Лечение тромбоза, согласно рекомендациям сосудистого хирурга, продолжали непрямым антикоагулянтом «Варфарином». Геморрагических осложнений (кровотечение, гематома в области послеоперационной раны) на фоне введения исследуемого антикоагулянта не выявлено. Что касается безопасности приема эноксипарина, то мы не отметили ни единого случая повышенной кровоточивости во время операции и в послеоперационном периоде.

При анализе показателей количества тромбоцитов не зафиксировано ни одного случая тромбоцитопении. Эти показатели (табл. 1) не выходили

за пределы референтных интервалов и составляли на дооперационном периоде $(242,33 \pm 8,15) \cdot 10^9/\text{л}$, на 1–3 день — $(245,0 \pm 11,08) \cdot 10^9/\text{л}$, на 7–10 — $(243,0 \pm 8,97) \cdot 10^9/\text{л}$. При этом статистически значимые отклонения не выявлены ($p > 0,05$).

Отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) уменьшение показателя количества гемоглобина в первые трое суток ($124,17 \pm 2,65$ г/л) и на 7–10 день ($108,7 \pm 1,98$ г/л) у пациентов по сравнению с дооперационным уровнем ($137,27 \pm 3,28$ г/л).

Статистически значимого отклонения в количестве лейкоцитов в до- и послеоперационном периоде не выявлено, оно составило $(6,03 \pm 0,27) \cdot 10^9/\text{л}$ в сравнении с 7–10 сутками — $(6,02 \pm 0,31) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

Показатели уровня креатинина, мочевины и глюкозы крови также не выходили за пределы нормы, не выявлено статистически значимых отклонений показателей после хирургического вмешательства по сравнению с дооперационным периодом (табл. 2).

Средние значения показателей активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ) до операции составили $(29,58 \pm 3,80)$ и $(25,36 \pm 1,90)$ Ед/л соответственно и не выходили за пределы нормы. В послеоперационном периоде определялось статистически значимое повышение уровня данных показателей ($p < 0,01$), $(62,60 \pm 9,46)$ Ед/л для АлАТ и $(43,91 \pm 4,92)$ Ед/л для АсАТ. Следует отметить, что у 6 пациентов до хирургического вмешательства уровень трансаминаз выходил за пределы нормы и оставался повышенным после эндопротезирования, что было связано с приемом статинов (препаратов, снижающих уровень холестерина в крови) в связи с ишемической болезнью сердца и атеросклеротического кардиосклероза. Более того, следует учитывать, что больные в послеоперационном периоде получали антибактериальную терапию препаратами, способными повышать активность трансаминаз («Метрогил», «Зинацеф»).

Проведенные исследования свертывающей системы у 30 пациентов до хирургического вмешательства выявили отсутствие значительных отклонений в системе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза — уровень тромбоцитов, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, полученные значения которых находились в пределах нормальных показателей условно здоровых людей. Тест АЧТВ является одним из самых информативных

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатели	До операции	7–10 сутки после операции	Норма
Билирубин общий, мкмоль/л	16,86±1,36	13,82±0,78	8,5–25,5
АлАТ, Ед/л	29,58±3,80	62,60±9,46	40
АсАТ, 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

Таблица 3. Динамика показателей коагулограммы

Показатели	До операции	5 сутки после операции	Норма
РФМК, мг%	4,28±0,145	11,19±1,27	4
АЧТВ, с	31,51±1,29	29,26±0,95	30,5±5
Д-димер, ФЭЕ	отр.	750±70	отр.
Активность Ха ф-ра, ед/мл	–	0,51±0,043	0,3–0,7

основных и отражает изменение активности факторов внутреннего пути свертывания. Укорочение АЧТВ свидетельствует о гиперкоагуляции и опасности возникновения тромбоза. При исследовании АЧТВ не выявлено статистически значимых отклонений данного показателя после хирургического вмешательства по сравнению с дооперационным периодом (табл. 3).

Среди показателей фибринолитического звена гемостаза одним из наиболее информативных и надежных тестов является определение продуктов деградации фибрина или фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Отмечено некоторое повышение содержания маркера внутрисосудистого тромбообразования — РФМК до 4,28±0,145 мг% (контроль — до 4 мг%). У троих больных данный показатель выходил за пределы нормы, что связано с ревматоидным артритом у одного пациента и перенесенным ранее эндопротезированием суставов у двух больных.

Известно, что воспалительный процесс активизирует некоторые из факторов свертывания и способствует гиперкоагуляции. В послеоперационном периоде отмечено достоверное повышение (в 2–3 раза) данного показателя до (11,19±1,27) мг%, что отображает гиперкоагуляционную направленность системы гемостаза. Повышение этого показателя связано с воспалительной реакцией в послеоперационном периоде и требует контроля при дальнейшем ведении пациента.

Одним из главных специфических маркеров активации системы свертывания крови является Д-димер. Повышение его концентрации в сыворотке крови отражает активацию фибринолитической системы и избыточное образование нерастворимого фибрина [2]. После операции динамика содержания в плазме Д-димеров в большей степени совпадала с динамикой фибринолитической активности, что показывает их естественную связь. Тенденция к повышению Д-димеров в плазме с 5-х суток после

операции, вероятно, связана с постепенным восстановлением фибринолитической активности и рассасыванием гематомы в зоне операционной раны. Уровень Д-димера повышается при тромбозе глубоких вен, ТЭЛА, ДВС-синдроме, ишемической болезни сердца, остром коронарном синдроме, онкологических состояниях и т. д. Кроме того, его уровень повышается при наличии гематомы, патологии со стороны печени, инфекциях, тромболитической терапии. Выражается данный показатель в ФЭЕ (фибрин-эквивалентных единицах). В исследованной группе пациентов этот показатель до операции был отрицательным. Когда по данным УЗИ был диагностирован тромбоз глубоких вен нижней конечности, Д-димер после вмешательства увеличился до 750 мг/мл, что соответствует 1500 ФЭЕ. При этом у 5 пациентов из 30 анализируемый показатель после операции был положительным и повышался до значений 250–500 мг/л (500–1000 ФЭЕ) при отсутствии тромбоза глубоких вен. Известно, что при острых венозных тромбозах уровень Д-димера превышает значение 500 мг/л (1000 ФЭЕ) [2].

Специфическим тестом, отражающим эффект НМГ, является уровень анти-Ха активности плазмы. До операции данный фактор в крови не определялся. Было проведено сопоставление его уровня и вводимой дозы эноксипарина. На фоне введения антикоагулянта анти-Ха-факторная активность составила рекомендуемый уровень для пациентов высокого риска — (0,51±0,043) Ед/мл.

Выводы

Эноксипарин, назначаемый больным после эндопротезирования тазобедренного сустава в дозе 40 мг подкожно 1 раз в сутки, улучшает показатели системы гемостаза в послеоперационном периоде и не вызывает побочных или нежелательных явлений.

Результаты проведенного постклинического исследования позволяют рекомендовать НМГ эн-

ксипарин для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Список литературы

1. Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии / Г. В. Дзяк, Е. Н. Клигуненко, В. И. Снисарь, В. В. Ехалов. — Киев, 2005. — 96 с.
2. Папаян Л. П. Д-димер в клинической практике. Пособие для врачей / Л. П. Папаян, Е. С. Князева. — Москва, 2002. — 20 с.
3. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty / N. A. Johanson, P. F. Lachiewicz, J. R. Lieberman // *G. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 2009. — Vol. 17. — P. 183–196.
4. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty / K. B. Freedman, K. R. Brookenthal, R. H. Fitzgerald // *J. Bone Joint Surg.* — 2000. — Vol. 82-A. — P. 929–938.
5. Geets W. H. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / W. H. Geets, G. F. Pineo, J. A. Heat // *Chest.* — 2004. — P. 338–400.
6. Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from the American College of Chest Physicians—are they appropriate for orthopaedic surgery? / J. J. Callaghan, L. D. Dorr, G. A. Engh et al. // *J. Arthroplasty.* — 2005. — Vol. 20. — P. 273–274.
7. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis / A. B. Pedersen, H. T. Sorensen, F. Mehnert // *J. Bone Joint Surg.* — 2010. — Vol. 92-A, Issue 12. — P. 2156–2164.
8. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? / N. Strebel, M. Prins, G. Agnelli, H. Buller // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162 (13). — P. 1451–1456.

Статья поступила в редакцию 13.12.2011