

ISSN 1684-9280

Травматология ЖӘНЕ Ортопедия



ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ ПОСЛЕ КРУПНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Ш.А. БАЙМАГАМБЕТОВ, А.Н. БАТПЕН

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Астана

Травматология және ортопедияда венозды тромбоздардың дамуы қазіргі таңда күрделі мәселе болуда. Бірқатар топтағы науқастарда тромбоздың алдын алу және қан кету қаупі арасындағы тепе-тендікті сақтау мақсатында, науқастардың дене салмағын, бауыр мен бүйрек қызметін, алдын алу курсының ұзақтығын есепке ала отырып антикоагулянтты тандау ұсынылады. Ірі ортопедиялық операциялардан кейін науқастарда жаңа пероральді антикоагулянттарды пайдалануға сараптама жүргізіледі.

The issue of development of venous thrombosis and embolism still remains a serious problem in the traumatology and orthopedics. To maintain a balance between efficacy of thromboprophylaxis and the risk of serious bleeding in

special patient groups the authors encourage to undertake the choice of anticoagulant on an individual basis taking into account the patient's weight, as his liver and kidneys, the duration of prophylaxis course, the possibility of laboratory monitoring of coagulation parameters after discharge from hospital. The authors analyze the possibility of the use of new oral anticoagulants in patients after hip or knee arthroplasty.

Развитие венозных тромбозов до сих пор остается серьезной проблемой в травматологии и ортопедии. В клинических исследованиях дальнего и ближнего зарубежья показано, что профилактика развития венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) высокоэффективна и позволяет существенно снизить частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозов эмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1,2]. Крупные ортопедические операции, выполняющиеся в специализированных центрах (эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава), относят к инвазивным вмешательствам высокого риска развития ВТЭ, после которых без назначения антикоагулянтной профилактики тромбоз эмболические осложнения (ТЭО) могут развиваться от 42 до 57% при эндопротезировании тазобедренного сустава и от 41 до 85% при эндопротезировании коленного сустава [3,4].

В настоящее время существует широкий арсенал антикоагулянтов (нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин, фондапаринукс, дабигатрана этексилат (дабигатран), ривароксабан, антагонисты витамина К (варфарин). Они являются высокоэффективными антикоагулянтами, но несмотря на это их свойство имеется высокий риск развития кровотечений в послеоперационном периоде.

Цель статьи — информировать травматологов-ортопедов с принципами выбора антикоагулянта для профилактики ВТЭ.

Тромбопрофилактика.

При назначении профилактического курса антикоагулянтов необходимо определиться со сроком начала профилактики. В литературе [3,4] существуют несколько вариантов старта тромбопрофилактики:

- первое введение НМГ за 12 часов до начала операции;
- первое введение НМГ в половинной дозе за 2 часа до начала операции;
- первое введение НФГ, НМГ, фондапаринукса, дабигатрана, ривароксабана после окончания операции.

Однако результаты клинических исследований показали, что нет достоверной разницы в эффективности и безопасности тромбопрофилактики в зависимости от времени старта антикоагулянта [5]. Клинические рекомендации Британского национального института повышения качества медицин-

ской помощи [6] предлагают начинать курс антикоагулянтов только после операции, при этом время начала зависит от используемого препарата. Так, НМГ, НФГ, Фондапаринукс, Ривароксабан можно назначать только через 6 и более часов после окончания операции. Исключением является дабигатран, который можно принимать уже через 1-4 часа после хирургического вмешательства.

Зависимость дозы антикоагулянта от массы тела пациента.

В клинических рекомендациях по профилактике венозных ТЭО [7] и в инструкциях по применению препаратов имеются указания на необходимость учета массы тела пациентов при назначении антикоагулянтов.

Применение НМГ и фондапаринукса у пациентов, требующие индивидуального подхода.

В клинических рекомендациях [8] имеется специальный раздел, в котором необходимо уделять внимание особой группе больных, требующих индивидуального подхода. При этом следует учитывать у этой категории больных (пожилого возраста (старше 75 лет) с сахарным диабетом, с высоким риском кровотечений) функцию почек при назначении и выбора дозы НМГ, фондапаринукса и других антитромботических препаратов.

Для данных категорий пациентов рекомендовано применение (1В) одного из следующих вариантов:

- избегать применения антикоагулянтов, кумулирующих при почечной недостаточности;
- использовать сниженные дозы антикоагулянтов;
- проводить мониторинг антикоагулянтной активности.

В настоящее время появились данные о различной степени кумулирования низкомолекулярных гепаринов. В обзоре литературы Р. Schmida с соавторами показано, что дальтепарин возможно применять в течении 10 суток в профилактических дозах у пациентов даже с выраженной ХПН (клиренс креатинина < 30мл/мин) без опасности кумуляции. При назначении эноксапарина таким пациентам рекомендовано снижение дозы, однако при этом отмечается повышение частоты тромбоз эмболических осложнений. Единичные исследования по надропарину показали, что данный препарат кумулирует уже при умеренной степени ХПН. Следовательно, у больных с тяжелой ХПН, а также

пациентов старшей возрастной группы (>75 лет), у которых, как правило, существенно снижена выделительная функция почек, рекомендует для проведения профилактики ВТЭ низкомолекулярными гепаринами выбирать дальтепарин или использовать сниженные дозы эноксапарина [7].

При назначении фондапаринукса пациентам с умеренной ХПН коррекции дозы не требуется, при выраженной ХПН (20 мл/мин < клиренс креатинина < 30 мл/мин) необходимо использовать специальную дозировку – 1,5 мг/сут или вводить 2,5 мг/сут через день.

Особенности применения новых пероральных антикоагулянтов.

Дабигатран и ривароксабан – новые пероральные антикоагулянты, зарегистрированные в РФ для использования с целью профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава.

Современные антикоагулянты позиционируются как эффективные, удобные в применении и безопасные препараты. Они не требуют титрования дозы и лабораторного контроля, как варфарин, и подкожных инъекций, как НФГ, НМГ, фондапаринукс. При длительном применении они не вызывают развития тромбоцитопении, как у гепаринов. Однако до настоящего времени продолжаются исследования по их эффективности и безопасности.

В 2010 г. M. Huisman с соавторами представили результаты двух независимых мета-анализов, в которых обобщены сведения по эффективности и безопасности данных антикоагулянтов, полученные в ходе шести рандомизированных исследований III фазы, включивших 18 450 пациентов после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [7]. Сравнились эквивалентные сроки лечения эноксапарином (40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки) в сравнении с терапией дабигатраном (220 мг 1 раз в сутки), либо ривароксабаном (10 мг 1 раз в сутки). В группах сравнения оценивали эффективность коагулянтов по частоте развития симптоматических ТЭО и общей смертности, а также их безопасность – по частоте развития кровотечений. В результате, у пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава дабигатран продемонстрировал сходный с эноксапарином уровень эффективности и безопасности в аспекте развития тяжелых кровотечений; ривароксабан показал большую эффективность, чем эноксапарин, но при этом был установлен и несколько больший риск развития кровотечений.

Ввиду имеющихся особенностей дизайна каждого из исследований, пациенты со сниженной фильтрационной функцией почек и больные старческого

возраста были из них исключены. Таким образом, общие выводы, сделанные исходя из результатов этих исследований, имеют отношение к популяции пациентов, отобранной согласно жестким критериям включения, и надо осторожно экстраполировать полученные результаты на популяцию в целом.

В настоящее время опубликованы результаты исследования эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов старше 75 лет [8] и у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [9]. При назначении дабигатрана в дозе 150 мг один раз в сутки после эндопротезирования ТБС или КС в группе пациентов старше 75 лет была показана сходная эффективность по сравнению с эноксапарином при меньшей частоте тяжелых кровотечений. В группе пациентов со среднетяжелой почечной недостаточностью дабигатран продемонстрировал эффективность, сопоставимую с эноксапарином при значительно более низкой частоте развития серьезных кровотечений ($P < 0,04$).

Таким образом, использование специальной сниженной дозировки дабигатрана (150 мг/сут) обеспечивает оптимальное соотношение эффективности и безопасности у пациентов с повышенным риском кровотечения из-за нарушения функции почек в связи с пожилым возрастом (> 75 лет) или при наличии умеренной степени почечной недостаточности.

Публикаций с аналогичными исследованиями по ривароксабану найти не удалось. В инструкции к препарату есть указания о том, что коррекции дозы при легкой и умеренной ХПН не требуется, необходимо соблюдать осторожность при среднетяжелой почечной недостаточности (30 > клиренс креатинина > 15 мл/мин). Кроме того, в связи с тем, что ривароксабан метаболизируется в основном в печени посредством изоферментов системы цитохромов, его рекомендуется применять с осторожностью при умеренной почечной недостаточности (50 > клиренс креатинина > 30 мл/мин) у пациентов, получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (эритромицин, кларитромицин). Назначение данного антикоагулянта противопоказано при заболеваниях печени, протекающих с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечений, а также пациентам, получающим системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (кетоназол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (ритонавир) [10].

Дабигатрана этексилат не метаболизируется с участием системы цитохрома, в связи с чем не отмечается значимого межлекарственного взаимодействия при совместном приеме с другими препаратами. Рекомендуется соблюдать осторожность во

время назначения дабигатрана с активными ингибиторами Р-гликопротеина (транспортного белка): верапамил, кларитромицин. Этот эффект может быть снижен при назначении дабигатрана как минимум за два часа до приема указанных лекарственных препаратов. Кроме того, при совместном применении дабигатрана и амиодарона необходимо использовать специальную дозу антикоагулянта – 150 мг в сутки. Одновременный прием дабигатрана с хинидином противопоказан [11].

Таким образом, несмотря на стандартизированные подходы к профилактике тромбозмболических осложнений, хирурги, выполняющие ортопедические операции, ежедневно должны выбирать конкретный метод профилактики на индивидуальной основе, сопоставляя риск развития венозных тромбозов и эмболий с риском тяжелых кровотечений. Как правило, при этом необходимо учитывать массу тела пациента, функцию его печени и почек, длительность курса профилактики, возможность проведения лабораторного мониторинга показателей свертываемости крови после выписки из стационара. Поскольку дабигатрана этексилат и ривароксабан по эффективности сопоставимы с низкомолекулярными гепаринами, по удобству применения превосходят все парентеральные антикоагулянты, а по безопасности – варфарин, особенно при лечении пациентов на амбулаторном этапе, то новые антикоагулянты представляют собой заманчивую альтернативу для использования у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Geerts W.H. et al. *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* // *Chest.* – 2004. - Vol.126. – P. 338-400.
2. Kock A., Ziegler S., Breitschwerdt H., Victor N. *Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta analysis based on original patient data* // *Thromb. Res.* – 2001. – Vol. 102. – P. 295-309.

3. *Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений* // *Флебология.* – 2010. - №1, вып. 2. – С. 3 – 37.

4. Geerts W.H. et al. *Prevention of venous thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.)* // *Chest.* – 2004. - Vol.133. – P. 381-453.

5. Strebels N. et al. *Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low- molecular -weight heparin in elective hip surgery?* // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P.1451-1456.

6. Hill J., Treasure T. *Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline* // *Heart.*-2010. – Vol. 96, №11. – P. 879-882.

7. Schmida P., Fischerb A.G., Wullemina W.A. *Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency* // *Swiss. Med Weekly.* – 2009. – Vol. 139, №31-32. – P. 438-452.

8. Dahl O.E. et al. *Efficacy and safety profile of dabigatran etexilate compared with enoxaparin in primary venous thromboembolism prevention after total knee or hip replacement surgery in patients over 75 years.* // *Blood.* – 2008. - Vol.112. – P. 167.

9. Dahl, O.E. et al. *Efficacy and safety profile of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in moderately renally impaired patients after total knee or hip replacement surgery* // *Blood.* – 2008. - Vol.112. – P. 361.

10. Божкова С.А. *Особенности выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: взгляд клинического фармаколога* // *Травматология и ортопедия России.* – 2011. - №1. – С.138 -143.

11. *Global Thrombosis Forum.* – Barselona, 2011.

12. Huisman M.V., Quinlan D.J., Dahl O.E., Schulman S. *Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials* // *Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2010. - Vol. 3, №6. – P. 652-660.