

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПОСЛЕ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ БЕДРЕННОЙ И БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

А.К. Дулаев^{1,2}, А.Н. Цед^{1,2}, И.Г. Джусоев²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования явилась оценка эффективности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с диафизарными переломами бедренной и большеберцовой костей.

Проведен анализ эффективности тромбопрофилактики у 85 больных с диафизарными переломами бедра и голени в раннем послеоперационном периоде. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – больные принимавшие эноксапарин, 2 группа – дабигатрана этексилат, 3 группа – ривароксабан. Оценивалась частота тромбоэмболических осложнений и кровотечений в течение 4 недель после интрамедуллярного остеосинтеза.

Наименьшая частота кровотечений и тромбоэмболических осложнений отмечалась среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат.

Статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших пероральные и парентеральные антикоагулянты, не получено.

Ключевые слова: профилактика тромбоэмболических осложнений, переломы бедренной и большеберцовой костей, пероральные антикоагулянты.

Проблемы профилактики тромбоэмболических осложнений остаются актуальными в современной травматологии и ортопедии. Тромбоэмболические осложнения являются одной из основных угроз для больных с переломами длинных трубчатых костей. Более чем у половины пациентов травматолого-ортопедического профиля отмечаются венозные тромбоэмболические осложнения, наиболее частым из которых является тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей [2]. При отсутствии адекватной профилактики в послеоперационном периоде частота тромбоэмболических осложнений достигает 10–40%, а при обширных ортопедических вмешательствах – 60% [5, 6]. Частота ТГВ в общей популяции составляет 160 на 100 тыс. населения в год, при этом тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), приводящая к летальному исходу, встречается с частотой 60 на 100 тыс. населения в год [9, 10].

В последние годы активно разрабатываются новые субстанции, лишенные (или с существенно уменьшенным количеством) недостатков. Исследования в этой области привели к появлению прямых ингибиторов факторов свертывания крови. Эти препараты удобны в применении, имеют широкое терапевтическое окно и хороший профиль безопасности. Они столь же эффективны, как низкомолекулярные гепари-

ны в профилактике венозных тромбозов, сопоставимы и даже превышают по эффективности варфарин в длительной профилактике кардиоэмболических инсультов и рекуррентных ТГВ и ТЭЛА [3, 7]. Кроме этого, для них характерны отсутствие взаимодействий с продуктами питания, минимальные взаимодействия с лекарственными препаратами, быстрое начало и окончание эффекта. Эти вещества были объединены в группу прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и на сегодняшний день представлены препаратами дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан. Все они зарегистрированы для применения на территории Российской Федерации. На сегодняшний день доступны данные больших международных исследований этих препаратов и опубликованы первые результаты наблюдений в клинической практике. В то же время до сих пор не так много данных о практическом применении ПОАК у больных с переломами нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде в условиях травматологического отделения стационара.

В связи с этим мы представляем опыт применения различных антикоагулянтов у пациентов после интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза переломов бедренной и большеберцовой костей в раннем послеоперационном периоде.

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у 85 пациентов с переломами бедренной и большеберцовой костей в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст $75,7 \pm 11$ лет) после выполненного в различные сроки с момента поступления в стационар интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза. Из 85 пациентов, включенных в анализ, у 37 (43,5%) были закрытые переломы бедренной кости, у 48 (56,5%) – закрытые переломы большеберцовой кости. По тяжести сопутствующих заболеваний все больные были сопоставимы.

Мы ретроспективно проанализировали данные по пациентам с закрытыми изолированными переломами бедренной или большеберцовой костей различной локализации с выполненным интрамедуллярным блокируемым остеосинтезом, у которых с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений использовали один из трех препаратов: эноксапарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан. В анализ не включали пациентов с хроническими заболеваниями печени и почек в стадии обострения, хроническими заболеваниями других органов и систем в стадии декомпенсации, с язвенной болезнью и сосудистыми заболеваниями головного мозга в анамнезе, а также при наличии сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 2 ф.к.л. и выше, гипертоническая болезнь 3 ст.). В анализ не включали пациентов, которые до поступления в стационар принимали любые антикоагулянты (кроме дезагрегантов в любой дозировке). Кроме того, не учитывались пострадавшие с внутрисуставными переломами

проксимального отдела бедренной кости, для того чтобы исключить массив пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного сустава, так как по применению ПОАК после эндопротезирования тазобедренного сустава опубликовано достаточное количество работ.

Исследуемые пациенты были разделены на 3 группы. Во всех трех группах в предоперационном периоде профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась с применением эноксапарина подкожно по 0,3 или 0,4 мг 1 или 2 раза в сутки в зависимости от массы тела. В первую группу вошли больные, у которых применялась стандартная антикоагулянтная терапия эноксапарином как в пред-, так и в раннем послеоперационном периоде. Во второй группе наблюдались пациенты, которые в раннем послеоперационном периоде принимали дабигатрана этексилат в дозировке 220 мг 1 раз в день. Третью группу составили пациенты, принимавшие в раннем послеоперационном периоде ривароксабан в дозировке 10 мг (1 таблетка) в сутки (табл. 1).

ПОАК назначались, согласно инструкциям к применению данных препаратов, через 1–4 часа после операции в случае с дабигатрана этексилатом и через 6 часов в случае с ривароксабаном. В то же время применение эноксапарина началось через 10–12 часов после интрамедуллярного остеосинтеза. Наименьшей стандартно рекомендуемой длительностью приема после операций на нижних конечностях, согласно инструкциям к препаратам, обладает дабигатрана этексилат – от 28 до 35 дней, что в среднем на 7–12 дней меньше по сравнению с инъекционным эноксапарином и ривароксабаном – от 31 до 39 дней.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам, возрасту и локализации перелома

Показатели	Группа 1 (эноксапарин)	Группа 2 (дабигатрана этексилат)	Группа 3 (ривароксабан)	Итого
Количество пациентов	25 (29,4%)	31 (36,5%)	29 (34,1%)	85 (100%)
Средний возраст	$81,5 \pm 4,9$	$82,4 \pm 5,8$	$81,7 \pm 5,6$	$81,9 \pm 5,4$
Перелом бедренной кости	6 (20,7%)	11 (37,9%)	12 (41,4%)	29 (100%)
Перелом большеберцовой кости	19 (33,9%)	20 (35,7%)	17 (30,4%)	56 (100%)

В соответствии с принятой в нашей клинике практикой, на 7-е сутки после хирургического вмешательства всем пациентам выполнялось УЗИ вен нижних конечностей. Мы оценивали частоту клинически выраженных тромбоэмболических осложнений – ТГВ голени и бедра, микротромбоэмболию, ТЭЛА. Во всех группах проводился сравнительный анализ частоты кровотечений, которые возникали на фоне приема оцениваемых препаратов. Также анализировали данные наблюдения за пациентами на амбулаторном этапе в течение 4 недель после операции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе StatSoft 5.0, сравнение групп выполняли с помощью методов непараметрической статистики.

Анализ развития осложнений, связанных с приемом различных антикоагулянтов, не выявил статистически значимых различий между группами в отношении частоты кровотечений. Вместе с тем очевидно, что в численном выражении наименьшая частота кровотечений отмечалась среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат (табл. 2). Наблюдался один (3,4%) случай острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу на 3-и сутки после интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости у больного, принимавшего ривароксабан. Необходимо отметить, что у данного па-

циента в анамнезе уже имелось два эпизода перенесенного ОНМК.

Сравнение исследуемых групп показывает, что частота таких тромбоэмболических осложнений, как ТГВ голени и бедра при применении пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этексилат и ривароксабан), значимо не отличается от инъекционного эноксапарина. Отмечен лишь один (3,4%) случай развития ТЭЛА в 1-й группе исследования.

Анализ объединенной оценки осложнений (включающей события тромбоэмболического и геморрагического характера) не выявил статистически значимых различий между группами. Вместе с тем минимальная частота осложнений отмечалась в группе пациентов, принимавших дабигатрана этексилат (9,7% в группе принимавших дабигатрана этексилат в сравнении с 27,8% при объединении групп 1 и 3).

Таким образом, применение ПОАК после интрамедуллярного остеосинтеза костей голени и бедра не приводит к развитию значимых тромбоэмболических осложнений, а частота послеоперационных кровотечений статистически не различается между группами исследования. Применение таких пероральных антикоагулянтов, как дабигатрана этексилат и ривароксабан, в стандартных дозировках возможно в раннем послеоперационном периоде у пациентов с переломами бедра и голени в качестве профилактики развития тромбоэмболических осложнений.

Таблица 2

Осложнения в группах исследования

Осложнения	Группа 1 (эноксапарин)	Группа 2 (дабигатрана этексилат)	Группа 3 (ривароксабан)
Тромбоэмболические, из них:	3 (12%)	1 (3,2%)	2 (6,9%)
– ТГВ голени	2 (8%)	1 (3,2%)	1 (3,4%)
– ТГВ бедра	–	–	1 (3,4%)
– микроТЭЛА	–	–	–
– ТЭЛА	1 (4%)	–	–
Кровотечения, из них:	5 (20%)	2 (6,4%)	5 (17,2%)
– из послеоперационной раны	3 (12%)	1 (3,2%)	1 (3,4%)
– желудочно-кишечные	1 (4%)	–	1 (3,4%)
– геморрагический цистит	1 (4%)	1 (3,2%)	2 (6,9%)
– ОНМК (по геморрагическому типу)	–	–	1 (3,4%)
– носовые кровотечения	–	–	–
Всего осложнений	8 (32%)	3 (9,7%)	7 (24,1%)

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между эноксапарином, дабигатраном и ривароксабаном в отношении частоты кровотечений при минимальном значении данного показателя в группе пациентов, принимавших дабигатрана этексилат (6,4% в сравнении с 18,5% в группах эноксапарина и ривароксабана суммарно).

Частота тромбоэмболических осложнений при применении всех трех сравниваемых препаратов была низкой. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами не выявлены, что, вероятно, обусловлено низкой частотой событий и недостаточной мощностью исследования.

Ограничения данной работы

Основным ограничением данного анализа является его ретроспективный характер. Следует отметить недостаточный объем информации о причинах, по которым лечащий врач выбирал тот или иной антикоагулянт для назначения пациенту. В связи с ретроспективным характером исследования объем групп был ограничен имеющимся в наличии материалом, и отсутствие различий между группами частично обусловлено недостаточной мощностью исследования.

Литература

1. Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии (систематический обзор и итоги 50-летнего личного опыта автора). Гематология и трансфузиология. 2005; (4): 3-7.
2. Заболотских И.Б., Синьков С.В. Основы гемостазиологии. Краснодар; 2002. 214 с.
3. Затеищиков Д.А., Зотова И.В. Дабигатран: перспективы клинического применения. Фарматека. 2011; (15): 30-34.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн; 2000. 364 с.
5. Минасов Т.Б., Минасов Б.Ш., Загидуллин Ш.З., Загидуллин Н.Ш., Каглаян Е., Гассанов Н. Дабигатран — новый подход к профилактике тромбоэмболических осложнений. Травматология и ортопедия России. 2011; (3): 80-83.
6. Тихилов Р.М., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Божкова С.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Методические рекомендации под редакцией академика РАМН Ю. Л. Шевченко. М.; 2006. 20 с.
7. Blommel M.L., Blommel A.L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. Am J Health Syst Pharm. 2011; 68 (16): 1506-1519.
8. Eriksson B. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007; 370: 949-956.
9. Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. Br Med J. 1991; 302: 709-711.
10. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D. et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med. 1992; 232: 155-160.
11. Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vase Biol. 2007; 27:1238-1247.
12. Verlato F., Bruchi O., Prandoni P. et al. The value of ultrasound screening for proximal vein thrombosis after total hip arthroplasty a prospective cohort study. Thromb Haemost. 2001; 86: 534-537.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дулаев Александр Кайсинович – д.м.н. профессор руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии ГБУ «СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе»; заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»;

Цед Александр Николаевич – к.м.н. доцент кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»; младший научный сотрудник отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии ГБУ «СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе»;

Джусоев Ирлан Георгиевич – к.м.н. старший научный сотрудник отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии ГБУ «СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе»

СВЯЗЬ С АВТОРАМИ:

e-mail: tsed@mail.ru (Цед А.Н.)

Рукопись поступила 05.11.2014

USE OF ORAL ANTICOAGULANTS AFTER INTRAMEDULLARY NAILING OF FEMUR AND TIBIAL FRACTURES IN TRAUMA DEPARTMENT

A.K. Dulaev^{1,2}, A.N. Tsed^{1,2}, I.G. Dzhusev²

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, rector – S.F. Bagnenko MD, professor

² Dzhanlidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, director – V.E. Parfenov MD, professor Saint-Petersburg, Russia

The authors evaluated the effectiveness of new oral anticoagulants in patients with diaphyseal fractures of the femur and tibia.

We analyzed the effectiveness of thromboprophylaxis in 85 patients with diaphyseal fractures of the femur and tibia in the early postoperative period. Patients were divided into 3 groups: group 1 – patients, who was taking enoxaparin, group 2 – dabigatran etexilate, group 3 – rivaroxaban. We evaluated the frequency of thromboembolic complications and bleeding for 4 weeks after intramedullary nailing of femur and tibia.

The lowest frequency of postoperative bleeding was observed in patients treated with dabigatran etexilate. In addition, the minimum frequency of complications was observed among patients of the second group of the study (9.7% in the group receiving dabigatran etexilate compared with 27.8% for the combined group I and III).

Statistically significant differences between groups of patients taking oral or parenteral anticoagulants was not obtained.

Key words: prevention of thromboembolic complications, femur and tibia fractures, oral anticoagulants.

References

1. Barkagan ZS. Puti sovershenstvovaniya i prolongatsii antitromboticheskoy profilaktiki i terapii (sistemicheskiy obzor i itogi 50-letnego lichnogo opyta avtora). Ways of improving and prolonging antithrombotic prophylaxis and therapy (systematic review and results of a 50-year personal experience of the author). *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Blood Transfusion]*. 2005; (4): 3-7. (in Russ.)
2. Zabolotskikh IB, Sin'kov SV. Osnovy gemostaziologii [Fundamentals of Hemostasis]. Krasnodar.; 2002. 214 s. (in Russ.)
3. Zateyshchikov DA, Zotova IV. Dabigatran: perspektivy klinicheskogo primeneniya [Dabigatran: prospects for clinical use]. *Farmateka*. 2011; (15): 30-34. (in Russ.)
4. Zubairov DM. Molekulyarnyye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya [The molecular basis of blood coagulation and thrombus formation]. Kazan': Fen; 2000. 364 s.
5. Minasov TB, Minasov BSh, Zagidullin ShZ, Zagidullin NSh, Kaglayan Ye, Gassanov N. Dabigatran – novyy podkhod k profilaktiketromboembolicheskikhoslozhnennykh [Dabigatran – a new approach to the prevention of thromboembolic complications]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and orthopedics of Russia]*. 2011; (3): 80-83 (in Russ.)
6. Tikhilov RM, Stoyko YuM, Zamyatin MN, Bozhkova SA. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhnennykh travmatologii i ortopedii. Metodicheskiye rekomendatsii pod redaksiyey akademika RAMN YuL Shevchenko [Prevention of thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Guidelines under the editorship of academician YuL Shevchenko]. Moscow; 2006. 20 p. (in Russ.)
7. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68 (16): 1506-1519.
8. Eriksson B et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 370: 949-956.
9. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J*. 1991; 302: 709-711.
10. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992; 232: 155-160.
11. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2007; 27:1238-1247.
12. Verlato F, Bruchi O, Prandoni P et al. The value of ultrasound screening for proximal vein thrombosis after total hip arthroplasty a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 534-537.

AUTHOR'S INFORMATION:

Dulaev Alexander K. – professor, head of the department of traumatology, orthopaedics and spine surgery of Dzhanlidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; head of the department of traumatology and orthopaedics of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.

Tsed Alexander N. – associate professor of the department of traumatology and orthopaedics of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; researcher of the department of traumatology, orthopaedics and spine surgery of Dzhanlidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine;

Dzhusev Irlan G. – senior researcher of the department of traumatology, orthopaedics and spine surgery of Dzhanlidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

CORRESPONDING AUTHOR:

e-mail: tsed@mail.ru (Tsed AN)