

АНАЛИЗ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Е.Н. Бочанова¹, М.А. Белоусов², С.А. Божкова⁴, О.Ф. Веселова¹, Н.И. Головина³,
Д.Э. Здзитовецкий¹, А.М. Лубнин¹, А.А. Шукин³

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,

ул. Партизана Железняка, д.1, г. Красноярск, Россия, 660022

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», ул. Курчатова, д. 17, стр. 3, г. Красноярск, Россия, 660062

³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, д. 3а, г. Красноярск, Россия, 660022

⁴ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427

Реферат

Проведен ретроспективный анализ 131 медицинской карты стационарного больного, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава в двух крупных клиниках г. Красноярск в 2013 г. Все пациенты получали для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянты, в структуре которых преобладали препараты с высоким профилем безопасности, не требующие лабораторного контроля, такие как низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты. Оценка режимов дозирования антикоагулянтов выявила дефекты, связанные с несоблюдением разовых доз и длительности приема после выписки пациента из стационара. Для исключения установленных недостатков необходимо проведение ряда организационных мероприятий: утверждение локального протокола профилактики венозных тромбоэмболий, формирование системы аудита и проведение обучающих семинаров.

Ключевые слова: тромбопрофилактика, эндопротезирование тазобедренных суставов, парентеральные антикоагулянты, пероральные антикоагулянты.

Количество высокотехнологичных операций, таких как эндопротезирование крупных суставов, с каждым годом увеличивается, и они уже становятся привычным хирургическим вмешательством не только за рубежом, но и в России. К одним из наиболее частых осложнений при лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата относят венозные тромбоэмболии [4, 5]. При выполнении эндопротезирования тазобедренного сустава (ТБС) без проведения профилактики венозных тромбоэмболий частота развития тромбоза глубоких вен и проксимального тромбоза глубоких вен, по данным флебографии, составляет 42–57% и 18–36% соответственно, а тромбоэмболия легочной артерии развивается в 0,9–28,0% случаев, в том числе в 0,1–2,0% с летальным исходом [7].

Анализ данных многонационального глобального ортопедического регистра GLORY, содержащего сведения о 14 875 пациентах, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, позволил выявить частоту и динамику послеоперационных венозных тромбоэмболий в зависимости от времени, прошедшего от момента операции [9]. Так, общая частота венозных тромбоэмболий в течение 3 месяцев после тотального эндопротезирования ТБС составляла 1,7%, при этом медиана времени развития венозных тромбоэмболий – 21,5 дня после операции. В исследованиях других авторов были получены аналогичные результаты: частота симптоматических венозных тромбоэмболий в течение 3 месяцев после полной замены тазобедренного сустава составляла 1,3–3,4% [6, 8, 10].



Бочанова Е.Н., Белоусов М.А., Божкова С.А., Веселова О.Ф., Головина Н.И., Здзитовецкий Д.Э., Лубнин А.М., Шукин А.А. Анализ медикаментозной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2015;(3):70-75.



Бочанова Елена Николаевна. Ул. Партизана Железняка, д.1, г. Красноярск, Россия, 660022; e-mail: bochanova@list.ru



Рукопись поступила: 13.02.2015; принята в печать: 18.09.2015

Тактика профилактики венозных тромбозов в травматологии и ортопедии зависит от степени риска развития венозных тромбозов и опасности кровотечения [4, 5]. Эндопротезирование тазобедренных суставов относят к операциям высокого риска развития венозных тромбозов, поэтому профилактическое назначение антикоагулянтов (при отсутствии противопоказаний к их введению) показано всем пациентам, независимо от наличия или отсутствия дополнительных факторов риска.

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [4, 5], препаратами выбора (в порядке приоритетности назначения) являются: 1) низкомолекулярные гепарины (НМГ), или фондапаринукс натрия, или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – дабигатрана этексилат или ривароксабан; 2) нефракционированный гепарин (НФГ); 3) антагонисты витамина К (варфарин). Рекомендованная продолжительность курса приема антикоагулянтов должна составлять не менее 35 дней.

Важно отметить, что применение антиагрегантов в качестве единственного медикаментозного средства профилактики не рекомендуется, так как эффективность профилактики венозных тромбозов с помощью ацетилсалициловой кислоты намного ниже, чем с применением антикоагулянтов, и в настоящее время не имеет достаточной доказательной базы. Совместное применение антиагрегантов с антикоагулянтами сопровождается повышенным риском развития кровотечения [4].

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного, которым выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава в двух крупных клиниках г. Красноярск в 2013 году. Выбор медицинских карт осуществлялся сплошным методом. В исследование включены истории болезни 131 пациента, из них мужчин – 53 (44,7%), женщин – 78 (55,3%). Средний возраст составил $65,1 \pm 10,4$ года. В ходе исследования учитывали правильность выбора лекарственного препарата для профилактики венозных тромбозов, время введения первой дозы, длительность его назначения в стационаре и наличие рекомендаций по продолжению проведения профилактики венозных тромбозов на амбулаторном этапе. В качестве критерия эффективности оценивали долю случаев развития симптомных венозных тромбозов от общего количества больных исследуемой группы. Критериями безопасности были отсутствие геморрагических осложнений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Назначение антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов при тотальном эндопротезировании ТБС в стационаре проводилось в 100% случаев. Большинству пациентов (64,9%) были назначены НМГ; 27,5% пациентов получали ПОАК, в 6,9% случаев был назначен нефракционированный гепарин и в 0,8% случаев – варфарин (рис. 1).

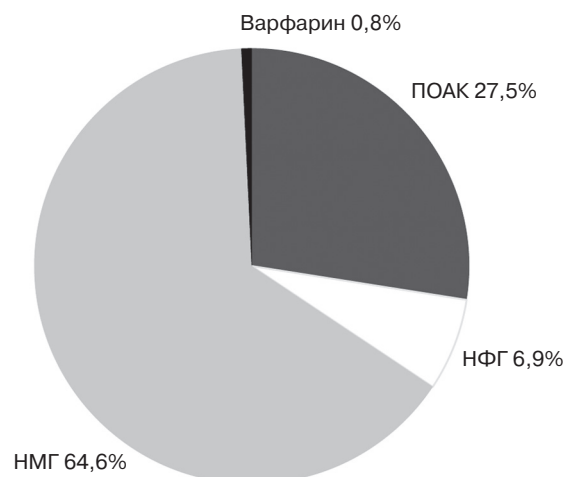


Рис. 1. Структура антикоагулянтов, назначенных в стационаре для профилактики венозных тромбозов пациентам после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

При проведении тромбопрофилактики НМГ назначали дальтепарин (в 1,5% случаев), надропарин (28,2%) и эноксапарин (35,1%). При этом режим дозирования эноксапарина полностью соответствовал клиническим рекомендациям [4, 5] и инструкции по медицинскому применению: 40 мг 1 раз в сутки подкожно, первое введение препарата выполняли за 12 ч до хирургического вмешательства. Первую дозу дальтепарина также назначали всем за 12 часов, но в 3 случаях из 46 доза была в 2 раза ниже рекомендованной. Наибольшие проблемы были выявлены в дозировании надропарина. У всех пациентов первая и последующие дозы препарата составили 0,3 мл, что свидетельствовало об отсутствии расчета дозы данного препарата в зависимости от массы тела пациента. Кроме того, указания инструкции по медицинскому применению об увеличении дозы, начиная с 4-го дня после операции, также не выполнялись. При старте тромбопрофилактики с НМГ их введение продолжали в 90,5% случаев в течение всего послеоперационного периода до выписки пациента, что составило

в среднем 9,8 дня. Только в 8 случаях (9,5% назначений НМГ) тромбопрофилактика была комбинированной, с переходом на ПОАК в сроки от 2 до 6 дней. При этом данные научной литературы свидетельствуют о том, что ранний переход с НМГ на ПОАК является не только эффективным клинически, но и наименее затратным в сравнении с длительным назначением НМГ в стационаре [2].

Профилактику венозных тромбоэмболий ПОАК проводили в 27,5% случаев, из них в 11,45% – дабигатрана этексилатом и в 16,03% – ривароксабаном. Таблетированные препараты назначали с первого дня послеоперационного периода до выписки. При этом практически всем пациентам (94,4% пациентов, получавших ПОАК в стационаре) вводили 1 дозу НМГ за 12 часов до операции. Надо отметить, что такое сочетание НМГ и ПОАК не является обязательным. К примеру, клинические исследования применения дабигатрана этексилата при эндопротезировании тазобедренного сустава продемонстрировали аналогичную эффективность и безопасность данного антикоагулянта при старте тромбопрофилактики через 1–4 ч после операции в дозе 110 или 75 мг и последующем приеме 220 или 150 мг 1 раз в сутки в течение 28–35 дней в сравнении с эноксапарином (40 мг 1 раз в сутки), который начинали вводить накануне операции.

Аналогичный результат получен в результате другого исследования, в котором сравнивали частоту возникновения осложнений и состояние гемостаза в двух группах пациентов, которым медикаментозную профилактику венозных тромбоэмболий начинали до или после операции. Существенных различий в частоте осложнений и изменений скрининговых лабораторных показателей гемостаза в зависимости от времени начала тромбопрофилактики выявлено не было. При этом авторы указывают на то, что ранняя послеоперационная профилактика позволяет избежать большей интраоперационной кровопотери, которая может оказать неблагоприятное влияние на ход вмешательства и процесс реабилитации после операции [3].

Тем не менее в крупных травматологических клиниках распространение получила схема, которая к началу 2013 г. стала основной: введение НМГ за 12 ч до и в течение 1–3 суток после операции с последующим переводом на ривароксабан или дабигатрана этексилат [2]. На наш взгляд, комбинированная тромбопрофилактика с введением НМГ за 12 часов до и в день операции может иметь преимущество у пациентов пожилого и старческого возраста, которые имеют дополнительные факторы риска развития тром-

бозов, выраженную сопутствующую патологию и могут быть заторможены в течение нескольких часов после анестезии, т.к. эффективность профилактики при инъекционном введении препарата не зависит от возможности пациента проглотить капсулу или таблетку. Внедрение современных рекомендаций по тромбопрофилактике в виде локальных протоколов, обязательных к исполнению в медицинских организациях, показало их высокую эффективность относительно снижения частоты развития венозных тромбоэмболий [1].

В нашем исследовании анализ первичной медицинской документации показал, что более чем в половине случаев в историях болезни отсутствуют сведения о массе тела пациента и в 31,3% случаев нет результатов определения креатинина сыворотки крови, что не позволяет рассчитать скорость клубочковой фильтрации. Эти сведения о пациентах необходимо учитывать для обеспечения безопасности применения антикоагулянтов. Так, например, дозу надропарина необходимо исходно рассчитывать с учетом массы тела пациента, а при назначении дабигатрана этексилата пациентам с умеренным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации 30–50 мл/мин) суточная доза препарата должна быть снижена до 150 мг.

За время госпитализации в исследуемой группе пациентов развития симптоматических тромбозов глубоких вен и осложнений антикоагулянтной терапии (геморрагических, гепарин-индуцированной тромбоцитопении) зарегистрировано не было. Однако надо отметить, что нами не проводился анализ эффективности и безопасности тромбопрофилактики на амбулаторном этапе, что является ограничением нашего исследования.

Анализ выписных эпикризов показал, что в 9,9% случаев рекомендации по приему антикоагулянтов после выписки из стационара отсутствуют; в 88,5% случаев рекомендован прием ПОАК, в единичных случаях даны рекомендации по приему варфарина и НМГ (рис. 2). В 6,9% случаев в выписном эпикризе не была указана длительность приема препаратов, что может привести к невыполнению регламентированного курса профилактики венозных тромбоэмболий (не менее 35 дней) и снизить ее эффективность. Отсутствие рекомендаций по медикаментозной профилактике венозных тромбоэмболий после выписки из стационара и длительности приема антикоагулянтов является серьезным дефектом медицинской помощи, повышающим риск возникновения нового заболевания, вызванного венозными тромбоэмболиями.



Рис. 2. Структура антикоагулянтов, назначенных для продленной профилактики венозных тромбозных осложнений на амбулаторном этапе пациентам после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что тактика профилактики венозных тромбозных осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов в двух крупных клиниках г. Красноярск в целом согласуется с российским и международным подходами к этой проблеме. В структуре антикоагулянтов преобладает назначение препаратов с низким риском кровотечений, не требующих лабораторного контроля, таких как НМГ и ПОАК.

При этом оценка режимов дозирования препаратов для медикаментозной профилактики венозных тромбозных осложнений выявила дефекты, связанные с несоблюдением как разовых доз, так и длительности приема после выписки из стационара.

По нашему мнению, для исключения выявленных дефектов в стационарах, оказывающих медицинскую помощь по эндопротезированию тазобедренных суставов, необходимо проведение ряда организационных мероприятий: утверждение локального протокола профилактики венозных тромбозных осложнений и формирование

системы аудита, а также проведение обучающих семинаров для повышения образовательного уровня по проблеме тромбопрофилактики врачей и среднего медицинского персонала.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Борисов А.М., Цыбин А.В. Опыт организации тромбопрофилактики в стационаре травматолого-ортопедического профиля. *Флебология*. 2012; (4):49-54.
2. Божкова С.А., Новокшинова А.А., Дроздова П.В. Аспекты практического применения прямых оральных антикоагулянтов в стационаре травматолого-ортопедического профиля. *Хирургия*. 2014; (11):48-54.
3. Гарифуллов Г.Г., Коваленко А.Н. Антикоагулянтная профилактика тромбозных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Практическая медицина*. 2010; (8):89-92.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению венозных тромбозных осложнений. *Флебология*. 2010; (2-1):2-37.
5. Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбозных осложнений в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*. 2012; (1):1-24.
6. Douketis J.D., Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Willan A.R., Crowther M.A. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med*. 2002; 162(13):1465-1471.
7. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
8. Samama C.M., Ravaut P., Parent F., Barré J., Merte P., Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(12):2360-2367.
9. Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G., Gil-Garay E., Johnson K., FitzGerald G., Turibio F.M. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89(6):799-807.
10. White R.H., Zhou H., Romano P.S. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003; 90(3):446-455.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бочанова Елена Николаевна – канд. мед. наук доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Белузов Михаил Александрович – заведующий отделением травматологии КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича»

Божкова Светлана Анатольевна – канд. мед. наук заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделения клинической фармакологии ФГБУ «Российский научноисследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Вeselova Ольга Федоровна – канд. мед. наук доцент заведующая кафедрой фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Головина Наталья Ивановна – заместитель главного врача КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович – д-р мед. наук заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Лубнин Алексей Михайлович – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом ПО им. проф. Л.Л. Роднянского ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Шчукин Андрей Анатольевич – заведующий отделением травматологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

ANALYSIS OF DRUG PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN HIP ARTHROPLASTY (review)

E.N. Bochanova¹, M.A. Belousov², S.A. Bozhkova⁴, O.F. Veselova¹, N.I. Golovina³, D.E. Zdzitovetsky¹, A.M. Lubnin¹, A.A. Shchukin³

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022

² N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, ul. Kurchatova, 17, str. 3, Krasnoyarsk, Russia, 660062

³ Krasnoyarsk Territory Clinical Hospital, ul. Partizana Zheleznyaka, 3a, Krasnoyarsk, Russia, 660022


⁴ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, ul. Akademiya Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427

Abstract

The retrospective analysis of 131 medical records of patients who underwent surgery for total hip arthroplasty in two large hospitals in Krasnoyarsk in 2013 was made. All patients received anticoagulants for the purpose of thromboprophylaxis. In the structure of these drugs prevails prescriptions anticoagulant with a low risk of bleeding, requiring no laboratory control, such as low molecular weight heparins and direct oral anticoagulants. The assessment of anticoagulant dosing regimens revealed defects related to non-compliance as a single dose and duration of use after discharge from hospital. To eliminate the detected defects is necessary to conduct training seminars, the approval of the local protocol of prevention and formation of the VTEC system audit.

Key words: trombosis prevention, hip arthroplasty, parenteral anticoagulants, peroral anticoagulants.

Conflict of interest: none.

 **Cite as:** Bochanova EN, Belousov MA, Bozhkova SA, Veselova OF, Golovina NI, Zdzitovetsky DE, Lubnin AM, Shchukin AA. [Analysis of drug prevention of venous thromboembolic complications in hip arthroplasty]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; (3):70-75. [in Russian]

 *Bochanova Elena N.* Ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022; e-mail: bochanova@list.ru

 Received: 13.02.2015; Accepted for publication: 18.09.2015

References

1. Bozhkova SA, Tikhilov RM, Borisov A., Tsybin AV [Experience in the organization of thromboprophylaxis in trauma and orthopedic hospital]. *Flebologiya* [Phlebology]. 2012; (4):49-54. [in Rus.]
2. Bozhkova SA, Novokshonova AA, Drozdova PV [Aspects of practical using of direct oral anticoagulants in trauma and orthopedic hospital]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2014; (11): 48-54. [in Rus.]
3. Garifullov GG, Kovalenko AN [Anticoagulation prophylaxis of thromboembolic complications in hip arthroplasty]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2010; (8):89-92. [in Rus.]
4. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolic events]. *Flebologiya* [Phlebology]. 2010; (2-1):2-37. [in Rus.]
5. [Russian clinical guidelines for the prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2012; (1):1-24. [in Rus.]
6. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med.* 2002; 162(13):1465-1471.
7. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
8. Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barré J, Mertl P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(12):2360-2367.
9. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, Turibio FM. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(6):799-807.
10. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003; 90(3):446-455.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bochanova Elena N. – associate professor of department of pharmacology with courses of clinical pharmacology, pharmaceutical technology and postgraduate education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Belousov Mikhail A. – head of traumatology department, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital

Bozhkova Svetlana A. – the head of the research department of prevention and treatment of wound infection and department of clinical pharmacology of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Veselova Olga F. – the head of department of pharmacology with courses of clinical pharmacology, pharmaceutical technology and postgraduate education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Golovina Natalia I. – deputy head of Krasnoyarsk Territory Clinical Hospital

Zdizovetsky Dmitry E. – the head of department and clinic of surgical diseases, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Lubnin Alexey M. – lecturer of department of traumatology, orthopedics and MFS with course of postgraduate education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Shchukin Andrey A. – head of traumatology department, Krasnoyarsk Territory Clinical Hospital