

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ И ЭМБОЛИЙ ПОСЛЕ КРУПНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

С.А. Божкова

*ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им.Р.Р. Вредена» Минздрава России
директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов
Санкт-Петербург*

Проблема развития венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) до настоящего времени остается серьезной проблемой в области травматологии и ортопедии. Для сохранения равновесия между эффективностью тромбопрофилактики и риском серьезных кровотечений у особых групп пациентов предлагается проводить выбор конкретного антикоагулянта на индивидуальной основе с учетом массы тела пациента, функции его печени и почек, длительности курса профилактики, возможность проведения лабораторного мониторинга показателей свертываемости крови после выписки из стационара. Анализируется возможность использования новых пероральных антикоагулянтов у пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Ключевые слова: тромбоемболические осложнения, тромбопрофилактика, парентеральные антикоагулянты, пероральные антикоагулянты.

SPECIFICITY OF ANTICOAGULANT CHOICE FOR VTE PROPHYLAXES AFTER MAJOR ORTHOPEDIC SURGERY- THE VIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGISTS

S.A. Bozhkova

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.

Keywords: thromboembolic complications, thromboprophylaxis, parenteral anticoagulants, oral anticoagulants.

Проблема развития венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) до настоящего времени остается серьезной проблемой в области травматологии и ортопедии, несмотря на существующие стандарты и рекомендации. Впервые использование тромбопрофилактики было рекомендовано для пациентов травматолого-ортопедического профиля в 1986 году [13]. В многочисленных зарубежных клинических исследованиях убедительно показано, что первичная рутинная профилактика развития венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) высокоэффективна и позволяет существенно снизить частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) [6, 12]. В таблице 1 представлены данные об эффективности проведения тромбопрофилактики низкомолеку-

лярными гепаринами при некоторых травмах и крупных ортопедических вмешательствах. Большие ортопедические операции – эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава – относят к оперативным вмешательствам высокого риска развития ВТЭ, после которых без назначения антикоагулянтной профилактики тромбоемболические осложнения (ТЭО) могут развиваться в 42–57% и 41–87% случаев соответственно. При этом использование антикоагулянтов приводит к снижению частоты данных осложнений в десятки раз [6, 14, 18]. У пациентов с дополнительными факторами риска развития ВТЭ тромбозы глубоких вен могут осложнять послеоперационный период даже при таком малоинвазивном вмешательстве, как артроскопия коленного сустава [3, 19].

Таблица 1
Частота развития ВТЭ в зависимости от проведения тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ), %

Операция/ травма	Без НМГ	С НМГ	Исследование
ЭПТБС	42–57	1,3–1,7	Geerts W.H. et al, 2004; Samama C.M. et al, 2007; Warwick D. et al, 2007
ЭПКС	41–85	2,3–2,8	
Изолированные переломы костей голени (гипс)	4–17	0–5	Kujath P. et al, 1993; Kock H.J. et al, 1995
Изолированные переломы костей голени (операция)	2	1	Selby R. et al., 2007
Артроскопия КС	3,2–4,1	0,85–0,9	Wirth T. et al., 2001; Camporese G. et al., 2008

Однако до настоящего времени любого травматолога-ортопеда при выборе антикоагулянта для тромбопрофилактики волнует проблема равновесия между тем, чтобы максимально снизить риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) и при этом не увеличить риск развития тяжелых кровотечений. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и могут использоваться в клинической практике для профилактики ВТЭ после больших ортопедических операций следующие антикоагулянты:

- нефракционированный гепарин (НФГ),
- низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин,
- фондапаринукс,
- дабигатрана этексилат (дабигатран),
- ривароксабан,
- антагонисты витамина К (варфарин) в РФ у пациентов травматолого-ортопедического профиля применяют для продления курса тромбопрофилактики после парентеральных антикоагулянтов [1], доза подбирается индивидуально каждому пациенту под контролем уровня МНО.

Все эти лекарственные препараты являются высокоэффективными антикоагулянтами, однако именно это их свойство и может приводить к развитию нежелательных эффектов при их применении, которые крайне опасны в послеопера-

ционном периоде – больших кровотечений.

Цель данной статьи – ознакомить травматологов-ортопедов с принципами выбора антикоагулянта и дозами для профилактики ВТЭ в зависимости от особенностей пациента и фармакокинетики препаратов.

Выбор времени начала тромбопрофилактики

При назначении профилактического курса антикоагулянтов врач должен определиться со сроком начала профилактики. В настоящее время, согласно российским и американским рекомендациям [2, 7], 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.

Результаты исследований показывают, что не получено достоверной разницы в эффективности и безопасности тромбопрофилактики в зависимости от времени старта антикоагулянта. Как видно из таблицы 2, при введении первой дозы за 12 часов до операции не выявлено достоверных различий в частоте развития ТЭО и больших кровотечений. Большая величина интраоперационных кровопотерь отмечается при введении НМГ за 2 часа до начала операции [17]. Вышедшие в 2010 году рекомендации Британского национального института повышения качества медицинской помощи [8] предлагают начинать курс антикоагулянтов только после операции, при этом время начала зависит от используемого препарата.

Таблица 2
Эффективности и безопасность тромбопрофилактики в зависимости от времени первого введения НМГ [17]

Частота, %	Старт до операции за 12 часов	Старт после операции
Тромбоз глубоких вен	14,4	19,2
Серьезные кровотечения	2,5	1,4

Как видно из таблицы 3, большинство антикоагулянтов 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.

Таблица 3

Рекомендуемое время введения первой дозы антикоагулянтов в послеоперационном периоде

Антикоагулянты	Сроки введения препаратов после операции
НМГ	6-12 часов
НФГ	6-12 часов
Фондапаринукс	6 часов
Ривароксабан	6-10 часов
Дабигатран	1-4 часа

Зависимость дозы антикоагулянта от массы тела пациента

В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных ТЭО [2] и в инструкциях по применению препаратов имеются указания на необходимость учета массы тела пациентов при назначении антикоагулянтов. Особенности выбора дозы препаратов представлены в таблице 4.

Таблица 4

Зависимость дозы антикоагулянтов от массы тела пациента

Международное непатентованное наименование	Масса тела пациента	
	менее 50 кг	120 кг и более
Надропарин	Всегда рассчитывается на кг массы тела	
Дальтепарин	Снижение ¹ дозы на 50%	Увеличение ¹ дозы на 25%
Эноксапарин		
Фондапаринукс	Не требует коррекции ^{1,2} . У пациентов с массой тела менее 50 кг имеется риск развития кровотечения ²	
Дабигатрана этексилат	Не требует коррекции ²	
Ривароксабан	Не требует коррекции ²	

Примечания:

¹ – Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозм-болических осложнений [2];

² – инструкция по медицинскому применению препарата.

Применение НМГ и фондапаринукса у особых групп пациентов

В рекомендациях АССР 2008 года [7] существует специальный раздел, в котором оговариваются отдельные группы пациентов, требующие нестандартного подхода. С самым высоким уровнем доказательности (1А) рекомендовано учитывать функцию почек при назначении и выбора дозы НМГ, фондапаринукса и других антитромботических препаратов, которые

выводятся почками у пациентов следующих категорий:

- пожилого возраста (старше 75 лет);
- с сахарным диабетом;
- с высоким риском кровотечений.

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 в РФ только некоторые клиники могут проводить мониторинг антикоагулянтной активности большинства современных антикоагулянтов, например, определять активность фактора Ха для оценки эффекта НМГ, фондапаринукса. При этом, например, при проведении эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава врач обязан проводить антикоагулянтную профилактику ТЭО [1]. Таким образом, остается третий вариант – корректировать дозы антикоагулянтов

Таблица 5

Зависимость дозы антикоагулянтов от массы тела пациента

Международное непатентованное название	Путь выведения
Надропарин	в основном почками
Дальтепарин	в основном почками
Эноксапарин	около 40% почками
Фондапаринукс	64–77% почками

Как видно из таблицы 5, все указанные препараты в той или иной степени выводятся почками. В настоящее время появились данные о различной степени кумулирования низкомолекулярных гепаринов. В обзоре литературы Р. Schmida с соавторами показано, что дальтепарин возможно применять в течение 10 суток в профилактических дозах у пациентов даже с выраженной ХПН (клиренс креатинина < 30 мл/мин) без опасности кумуляции. При назначении эноксапарина таким пациентам рекомендовано снижение дозы, однако при этом отмечается повышение частоты тромбозм-болических 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, рекомендуют для проведения профилактики ВТЭ

низкомолекулярными гепаринами выбирать дальтепарин или использовать сниженные дозы эноксапарина [16].

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 развитие тромбоцитопении, как у гепаринов. Однако до настоящего времени продолжают исследования по их эффективности и безопасности.

В 2010 году 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 [9]. Сравнивались 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 антикоагулянтов 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.

В виду 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 [4] и у пациентов с хронической почечной недостаточности (ХПН) [5]. 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 (рис. 1). В группе пациентов со среднетяжелой почечной недостаточностью (рис. 2) дабигатран продемонстрировал эффективность, сопоставимую с эноксапарином при значительно более низкой частоте развития серьезных кровотечений (P<0,04).

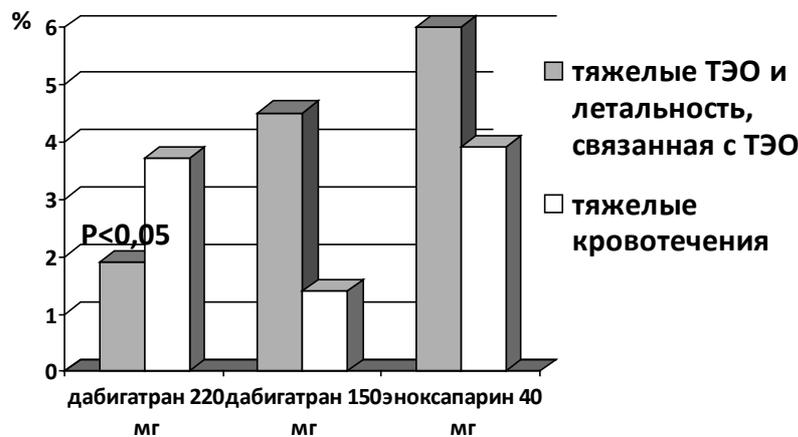


Рис. 1. Эффективность и безопасность различных доз дабигатрана (220 и 150 мг) по сравнению с эноксапарином у пациентов старше 75 лет (n=883) после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [4]

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 (кетоконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (ритонавир).

Дабигатрана этексилат не метаболизируется с участием системы цитохрома, в связи с чем не отмечается значимого межлекарственного взаимодействия при совместном приеме с дру-

гими 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.

Таким образом, несмотря на стандартизированные подходы к профилактике тромboэмboлических осложнений, хирурги, выполняющие ортопедические операции, ежедневно должны выбирать конкретный метод профилактики на индивидуальной основе, сопоставляя риск развития венозных тромboзов и эмboлий с риском тяжелых кровотечений. Как правило, при этом необходимо учитывать массу тела пациента, функцию его печени и почек, длительность курса профилактики, возможность проведения лабораторного мониторингования 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.

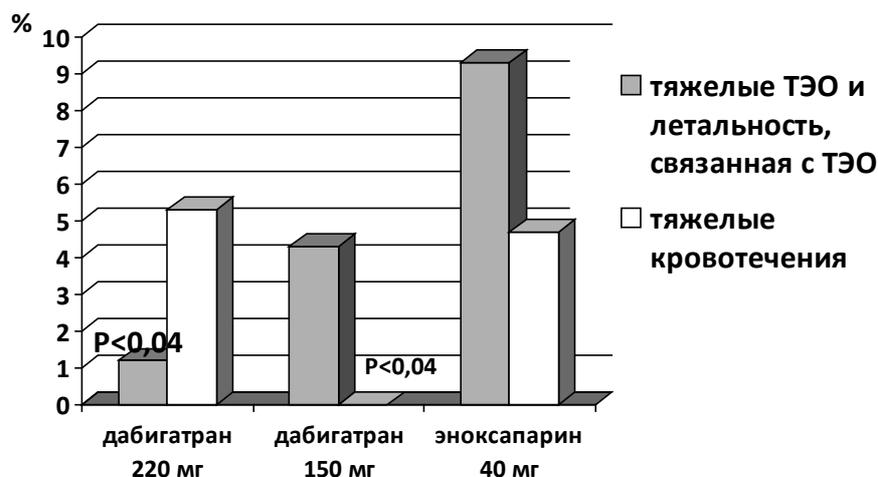


Рис. 2. Эффективность и безопасность различных доз дабигатрана (220 и 150 мг) по сравнению с эноксапарином у пациентов с умеренной степенью ХПН (n=337) после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [5]

Литература

1. Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах (ОСТ 91500.11.0007-2003). — М. : НЬЮДИМЕД, 2004. — 64 с.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология. — 2010. — №1, вып. 2. — С. 3–37.
3. Camporese, G. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial / G. Camporese [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 149, N 2. — P.73–82.
4. Dahl, O.E. 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 / O.E. Dahl [et al.] // *Blood.* — 2008. — Vol. 112. — P. 167
5. Dahl, O.E. 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 / O.E. Dahl [et al.] // *Blood.* — 2008. — Vol. 112. — P. 361.
6. Geerts, W.H. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W.H. Geerts [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 126. — P. 338–400.
7. Geerts, W.H. Prevention of venous thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.) / W.H. Geerts [et al.] // *Chest.* — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
8. Hill, J. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline / J. Hill, T. Treasure // *Heart.* 2010. — Vol. 96, N 11. — P. 879–882.
9. Huisman, M.V. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials / M.V. Huisman, D. J. Quinlan, O. E. Dahl, S. Schulman // *Cardiovasc. Qual. Outcomes.* — 2010. — Vol. 3, N 6. — P. 652–660.
10. Kujath, P. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb / P. Kujath, U. Spannagel, W. Habscheid // *Haemostasis.* — 1993. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. 20–26.
11. Kock, H.J. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg / H.J. Kock [et al.] // *Lancet.* — 1995. — N 346. — P.459–461
12. Koch, A. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data / A. Koch, S. Ziegler, H. Breitschwerdt, N. Victor // *Thromb. Res.* — 2001. — Vol. 102. — P. 295–309.
13. Nurmohamed, M.T. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis / M.T. Nurmohamed [et al.] // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 152–156.
14. Samama, C.M. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study / C.M. Samama [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* 2007. — Vol. 5, N 12. — P.2360–2367.
15. Selby, R. A prospective cohort study of the epidemiology of symptomatic thromboembolism (VTE) after isolated leg fractures distal to the knee without thromboprophylaxis / R. Selby [et al.] // *Blood.* — 2005. — Vol. 106. — P. 583.
16. Schmida, P. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency / P. Schmida, A. G. Fischerb, W. A. Wuillemina // *Swiss. Med. Weekly.* — 2009. — Vol. 139, N 31-32. — P. 438–452.
17. Strebel, N. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? / N. Strebel [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P.1451–1456.
18. Warwick, D. 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 / D. Warwick [et al.] // *J. Bone Joint. Surg.* — 2007. — Vol. 89-B. — P. 799–807.
19. Wirth, T. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): results of a randomized controlled trial / T. Wirth [et al.] // *Arthroscopy.* — 2001. — Vol. 17. — P. 393–399.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Божкова Светлана Анатольевна – к.м.н. заведующая отделением клинической фармакологии ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздравсоцразвития России
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru.