

Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Безлюдная Н.В., Любимов Е.А.

## Осторожно тромбоз! Что важно знать участковому терапевту в отношении пациентов после ортопедических операций

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чебоксары

Borisova L.V., Didichenko S.N., Bezludnaya N.V., Lyubimov E.A.

### Thrombosis: a note of caution! What a district therapist important to know about for patients after orthopedic surgery

#### Резюме

Целью данной статьи является привлечение внимания врачей первичного звена к проблеме профилактики венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов после ортопедических операций. Представлен комплексный подход к профилактике ВТЭО у пациентов после артропластики крупных суставов, проведен краткий обзор оральных антикоагулянтов, применяющихся в современной клинической практике в зависимости от уровня окклюзионного поражения вен с одной стороны и развитием нежелательных побочных реакций с другой. С учетом того, что средние сроки возникновения тромбозэмболических осложнений (ТЭО) после артропластики крупных суставов составляют от 12 до 34 дней, необходимо активное участие врачей амбулаторно-поликлинического звена в профилактике ВТЭО, в своевременном выявлении клинических симптомов ТЭО и оценке нежелательных побочных реакций на фоне приема антикоагулянтов. Это в свою очередь позволит минимизировать летальность у пациентов всех возрастных групп после ортопедических операций.

**Ключевые слова:** эндопротезирование, венозные тромбозэмболические осложнения, тромбопрофилактика, новые оральные антикоагулянты, нежелательные эффекты антикоагулянтов

#### Summary

The purpose of this article is to attract the attention of primary care physicians to the problem of prevention of venous thromboembolic complications (VTEC) in patients after orthopaedic surgeries. The article presents a complex approach to the prevention of VTEC in patients after arthroplasty of large joints, and provides a brief overview of oral anticoagulants used in modern clinical practice, depending on the level of venoocclusive disease on the one hand and development of undesirable side effects on the other hand. Taking into account the fact, that the average time of incidence of thromboembolic complications (VTEC) after arthroplasty of large joints is from 12 to 34 days, it is necessary for outpatient doctors to participate actively in prophylaxis of VTEC, early detection of clinical symptoms of thromboembolic complications, as well as in evaluation of undesirable side effects arising on the background of anticoagulants intake. This, in turn, will allow minimizing the mortality rate in patients of all age groups after orthopaedic surgeries.

**Key Words:** endoprosthesis replacement, venous thromboembolic complications, thromboprophylaxis, new oral anticoagulants, undesirable effects of anticoagulants

#### Введение

В последние годы большую роль приобретает такой метод хирургического лечения артрозов как эндопротезирование [1]. Частота первичного протезирования коленного и тазобедренного суставов составляет более 100 случаев на 100 тысяч населения в год [2,3], ревизионного протезирования около 20 случаев на 100 тысяч населения в год [4]. Такие ортопедические операции независимо от возраста пациентов, сопутствующей патологии,

методики проведения хирургического вмешательства, длительности операции и последующей реабилитации, сопряжены с высоким риском тромбообразования. Частота тромбозэмболических осложнений варьирует от 1,3% до 3,4% при проведении тромбопрофилактики и доходит до 84 % в случае её отсутствия [5,6,7]. Тромбы, образующиеся в сосудах нижних конечностях, в нижней полой вене в 90% случаев являются источником формирования тромбозэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При

отсутствии тромбопрофилактики частота возникновения ТЭЛА с клинически значимыми проявлениями достигает от 4% до 10 %, из них от 0,2 до 5% пациентов имеют летальный исход [8,9].

Во время стационарного лечения пациента ответственность за своевременное проведение комплекса профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление ВТЭО, лежит на враче травматологе-ортопеде. Однако, средняя продолжительность пребывания пациента в условиях стационара в среднем составляет  $8,9 \pm 1,2$  койко-дня [10], а риск развития тромбоза глубоких вен после артропластики крупных суставов сохраняется до 20-21 дня, тромбоз эмболии легочной артерии от 12 до 34 дней, риск летальных исходов сохраняется до 6 месяцев [11]. На амбулаторном этапе состояние здоровья пациентов в большей степени зависит от контроля участковым терапевтом тромбоземболических осложнений, информированности врача первичного звена об особенностях назначения антикоагулянтных препаратов и своевременного направления на проведение необходимых диагностических исследований при подозрении на развитие ВТЭО.

Рассмотрим причины формирования тромбоземболических осложнений. Все факторы, влияющие на развитие тромбозов и ТЭЛА, объединяют в так называемую триаду Вирхова, состоящую из гемодинамических нарушений, повреждения эндотелия сосудов и гиперкоагуляции [12]. Именно последний фактор является ведущим в развитии ТЭО после ортопедических операций. Усугубляет процесс гиперкоагуляции поступление тканевого тромбопластина и vasoактивных веществ в кровь из зоны повреждения. Венозный стаз провоцируют гиподинамия, сопутствующая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, пожилой возраст, ожирение. В результате пациент после крупной ортопедической операции имеет полностью сформировавшуюся триаду Вирхова, что обуславливает необходимость пристального наблюдения за состоянием венозного сосудистого русла.

**Цель:** привлечь внимание врачей первичного звена к проблеме профилактики ВТЭО у пациентов после ортопедических операций.

**Обсуждение:** большое значение в профилактике тромбоземболических осложнений имеет строгое выполнение комплекса медикаментозной и механической профилактики в сочетании с ранней активизацией пациента [13].

Медикаментозная профилактика проводится антикоагулянтными препаратами (нефракционированный гепарин, НМГ, новые оральные антикоагулянты, антагонисты витамина К), табл.1.

В настоящее время оральные антикоагулянты выходят на первый план, как в профилактике, так и в лечении ТЭО. В России впервые в 2009г. зарегистрированы дабигатран (прадакса) и ривароксабан (ксарелто), а в 2013г. получил регистрацию аликсабан (эликвис). Оральные антикоагулянты имеют ряд преимуществ в сравнении с НМГ: не требуют лабораторного контроля, удобны в использовании (прием внутрь), имеют экономическое преимущество [8,10,14,15].

Для амбулаторного этапа Ксарелто имеет ряд преимуществ:

1. В рамках обеспечения необходимыми лекарственными препаратами Ксарелто могут получить лица определенных категорий, включенные в федеральный регистр лекарственных средств согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. N 2782-р.

2. Наличие «календарной» упаковки (особенно актуально для пожилого возраста).

3. Таблетку можно разжевать.

4. Биодоступность препарата составляет 80-100% при приеме внутрь.

5. Возможность использования во время спинальной анестезии.

6. Не требует коррекции дозы у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК до 15 мл/мин).

7. Минимальное межлекарственное взаимодействие на фоне приема Ксарелто.

Важно помнить и информировать пациента о том, что антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота) не заменяют антикоагулянты, а декстраны, флелотоники и средства для наружного применения любого состава (мазь, гель, крем) не относятся к средствам профилактики и лечения венозных тромбоземболических осложнений [13]. А у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, принимающих одновременно антиагреганты и антикоагулянты, необходим контроль развития геморрагических осложнений.

К механическим способам профилактики ВТЭО относятся:

- компрессионный трикотаж (гольфы и чулки) – используют на время вертикализации пациента (круглосуточного использования не требуется).

- при интактной венозной системе – профилактические гольфы и чулки,

- при ретикулярном варикозе и телеангиоэктазиях – трикотаж 1 класса компрессии,

- при варикозной болезни нижних конечностей – трикотаж 2 класса компрессии,

- при наличии посттромбофлебитической болезни – трикотаж 2-3 класса компрессии;

- специальный противоземболический трикотаж – обеспечивает адекватный венозный отток в покое, может использоваться в круглосуточном режиме.

- эластичные бинты – не рекомендуются в рутинной клинической практике, так как некорректно наложенный бинт не только не профилирует развитие ВТЭО, а усугубляет застой крови в венах [13];

- переменная пневматическая компрессия – пневматические манжеты осуществляют компрессию 40-50 мм рт. ст. в прерывистом режиме в период пребывания пациента на постельном режиме;

- электромышечная стимуляция – обеспечивает сгибательно-разгибательные движения в голеностопных суставах.

Активизация пациента (раннее прекращение постельного режима, проведение комплекса лечебной

Таблица 1. Особенности назначения антикоагулянтов после эндопротезирования крупных суставов на амбулаторном этапе в зависимости от клинической ситуации.

Клиническая ситуация применения антикоагулянта	Дабигатран (прадакса)	Ривароксабан (ксарелто)	Апиксабан (эликвис)	варфарин
Особенности приема препарата для повышения эффективности и уменьшения риска побочных эффектов	- Независимо от приема пищи, - капсулу нельзя вскрывать, необходимо глотать целиком, запивая стаканом воды для облегчения попадания в желудок	Прием строго во время еды	Независимо от приема пищи	Учитывать взаимодействие с ЛП и пищей согласно инструкции по применению
<b>Дозы препаратов для назначения пациентам без ТЭО</b>				
Возраст до 75 лет, Клиренс креатинина (КК) > 50 мл/мин	капс 110мг (2 капс) * 1 р/сутки внутрь	табл. 10мг * 1 р/сутки внутрь	табл. 2,5мг * 2 р/сутки внутрь	Подбор дозы на фоне прямых антикоагулянтов до целевых значений МНО 2,0-3,0
Возраст старше 75 лет или КК 30-50 мл/мин	капс 150мг * 1 р/сутки внутрь			
Пациентам с КК <30-15 мл/мин	Противопоказан			
Пациентам КК <15 мл/мин	Противопоказан	Нет клинических исследований	Противопоказан	
<b>Дозы препаратов для назначения пациентам без ТЭО с наличием сопутствующей патологии – фибрилляции предсердий неклапанного происхождения</b>				
Возраст до 80 лет, КК > 50 мл/мин	капс 150мг * 2 р/сутки внутрь	табл. 20мг * 1 р/сутки внутрь	табл. 5мг * 2 раза/сутки внутрь	Подбор дозы на фоне прямых антикоагулянтов до целевых значений МНО (2,5-3,5)
возраст старше 80 лет или КК 49-30 мл/мин	капс 110мг * 2 р/сутки внутрь	табл. 15мг * 1 раз/сутки внутрь		
<b>Дозы препаратов для назначения пациентам с наличием тромбоза глубоких вен нижних конечностей</b>				
КК не менее 30 мл/мин	капс 150мг * 2 р/сутки внутрь	табл. 15мг * 2 р/сутки в течение 20 дней, затем 20мг * 1 р/суки	табл. 10мг * 2 раза/сутки в течение 7 дней, затем 5мг * 2 раза/сутки	Подбор дозы на фоне прямых антикоагулянтов до целевых значений МНО 2,0-3,0
При наличии протезированных клапанов сердца	Противопоказан	Нет клинических исследований	Безопасность и эффективность применения установлены	Подбор дозы на фоне прямых антикоагулянтов до целевых значений МНО (2,5-3,5)
Возраст до 18 лет	Противопоказан	Безопасность и эффективность применения у детей и подростков не установлены	Противопоказан	Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг в сутки при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг в сутки при нарушении функции печени. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых

физкультуры) также имеет огромное значение в профилактике ВТЭО, поскольку приводит в тонус венозную систему путем естественной мышечной активности.

Длительность приема антикоагулянтов зависит от наличия сопутствующей патологии у пациента, отсутствия или наличия тромботических осложнений. Если послеоперационный период протекал без особенностей, длительность приема антикоагулянтов составляет 35 дней с момента операции [9,16]. Наличие дистального тромбоза глубоких вен увеличивает срок приема до 3-х месяцев, проксимального тромбоза глубоких вен – до 6-ти месяцев, у пациентов с ТЭЛА – продолжительность приема антикоагулянтов определяет сердечно-сосудистый хирург. После указанного срока приема антикоагулянтов с целью контроля терапии необходимо направить пациента на УЗДС вен обеих нижних конечностей, выполнить коагулограмму с определением уровня Д-димеров и направить на консультацию сердечно-сосудистого хирурга.

Прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, должен настораживать врача амбулаторного звена в плане развития нежелательных побочных реакций (НПР). К наиболее частым НПР относят геморрагические осложнения, такие как урогенитальные кровотечения (гематурия), обильные меноррагии, постпроцедурное кровотечение, кожные кровоизлияния, носовые кровотечения. Аллергические реакции могут проявляться в виде зуда, сыпи на коже, в редких случаях крапивница. На фоне приема дабигатрана часто встречаются НПР со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боль в эпигастрии, изжога), что связано с нарушением целостности капсулы во время проглатывания. На фоне приема варфарина следует помнить о возникновении редкого, требующего внимания осложнения под названием кумариновый некроз [17]. Начальные проявления некроза обычно проявляются опуханием и потемнением кожи нижних конечностей и ягодиц, или (реже) в других частях тела. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10 день приема препарата. Этиология предполагает недостаточности антитромбического протеина С или S. В случае врожденной недостаточности этих протеинов прием варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений [18].

Так же следует помнить, что проведение всех рекомендаций не может полностью исключить развитие

ВТЭО [10,11]. Клинические проявления ТЭО на амбулаторном этапе могут проявляться масками ТЭЛА (внезапное ухудшение состояния при вертикализации, одышка (ЧДД  $\geq 20$ /мин), боль в груди, артериальная гипотензия (АД менее 90 мм рт.ст. или снижение на 40 мм рт.ст. и более с продолжительностью более 15 минут) при отсутствии других причин (гиповолемия, сепсис, аритмия), ЧСС-более 100 уд/мин, холодный липкий пот, сухой кашель, бледно-цианотичный или резкий цианоз верхней половины тела цвет кожи в сочетании с цианозом слизистых оболочек и ногтевых лож, повышение температуры тела). Клиника тромбоза глубоких вен нижних конечностей проявляются болью по ходу этих вен, с полосой гиперемии в проекции пораженной вены, при пальпации выявляется плотный, резко болезненный тжж.

## Заключение

Прием антикоагулянтов в сочетании с механическими способами профилактики тромбозомболических осложнений и ранней активизацией после ортопедических операций минимизирует летальность у пациентов любого возраста.

Для предотвращения риска тромбозомболических осложнений перед врачом первичного звена стоит решение следующих задач: информирование пациента о необходимости приема антикоагулянтов, своевременное выявление клинических симптомов тромбозомболических осложнений, проведение контроля за появлением побочных эффектов антикоагулянтной терапии.■

*Борисова Людмила Валентиновна – врач клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары, Дидиченко Светлана Николаевна – врач-терапевт ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары, Безлюдова Наталья Валерьевна, врач-терапевт приемного отделения ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, г. Чебоксары, Любимов Евгений Александрович – заведующий отделения анестезиологии и реанимации, врач анестезиолог – реаниматолог ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары. Автор, ответственный за переписку - Борисова Людмила Валентиновна, врач клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), г. Чебоксары, Россия тел: +7(8352) 30-57-81, email: borisova-80@mail.ru*

## Литература:

1. Борисов Д.Б., Кирова М.Ю.. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: эпидемиологические аспекты и влияние на качество жизни. Экология. 2013.08:52-57.
2. Espehaug B., Furnes O., Enges æ ter L. B., Havelin L. I. Hip arthroplasty in Norway 1989–2008 // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2011. Vol. 131, N 16. P. 1543–1548.
3. Jimenez-Garca R., Villanueva-Martinez M., Fernandez-

- de-las-Penas C. et al. Trends in primary total hip arthroplasty in Spain from 2001 to 2008: Evaluating changes in demographics, comorbidity, incidence rates, length of stay, costs and mortality // *BMC Musculoskelet. Disord.* [serial on the Internet]. 2011. Vol. 12, N 43. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/43> [cited 2013 Apr 30].
4. Singh J. A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review // *Open Orthop. J.* 2011. Vol. 5.P. 80–85.
  5. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбозм-бических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности. *Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова.* 2010.01:35-39;
  6. Жирова Т.А., соавт. Профилактика венозных тромбозов в ортопедии. Рекомендации и реальная практика. *Гений Ортопедии.* 2012. 3: 142–144;
  7. Профилактика венозных тромбозм-бических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. *Травматология и ортопедия России.* 2012; 1(63):2–24
  8. Мамот А.П., Меркулов И.В., Григорьева Е.В., Панов М.Ю.. Тромбопрофилактика эноксапаринам и дабигатранам после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им.Приорова.* 2011.02:67-70 ;
  9. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W.; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest.* 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
  10. Борисова Л.В. с соавт. Оптимизация подходов к профилактике тромбозм-бических осложнений при артропластике тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова.* 2016.03:46-52
  11. Албут А.В., Тактика активной профилактики тромбозм-бических осложнений при эндопротезировании крупных суставов. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011.01:49-5
  12. Власов А.П. с соавт. Пути предупреждения тромбозм-бических осложнений в травматологии и ортопедии: экспериментальное исследование. *Травматология и ортопедия России.* 2015. 02: 66–73
  13. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозм-бических осложнений. *Флебология.* 2015;4:2:9:3-52
  14. Омеляновский В.В., Загородний Н.В., Маргиева А.В., Цфасман Ф.М. Клинико-экономический анализ эффективности и безопасности методов профилактики тромбозм-бических осложнений при ортопедических вмешательствах. *Хирургия. Журнал им.Н.И.Приорова.*2010;5:72-81;
  15. Еськин Н.А., Деркач Е.В., Пядушикина Е.А.. Клинико-экономический анализ применения эноксапарина, ривароксабана и дабигатрана этексилата для профилактики тромбозм-бических осложнений у пациентов после больших ортопедических операций. *Вестник травматологии и ортопедии им.Приорова.* 2016.04:1-5,
  16. Samama Ch.M., Michael R.Lassen M.R., Colwell C.W. et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians(8th ed.) // *Chest* 2008
  17. Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Орлова А.В. Эффективность дабигатрана этексилата в лечении варфарин-индуцированного тромбоза после артропластики тазобедренного сустава. *Вестник современной клинической медицины.* 2015:8:3:11-15;133;381–453.;
  18. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика//*Русский медицинский журнал.* - 2013. - №17. - 896