

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМЕНИ В.Д. ЧАКЛИНА»

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*

**Жирова Татьяна Александровна**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ  
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ  
ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант**  
доктор медицинских наук,  
профессор Руднов В.А.

Екатеринбург

2016

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1.....	19
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1 Сведения из национальных регистров по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов .....	19
1.1.1 Потребность в эндопротезировании .....	20
1.1.2 Демографическая структура и популяционная характеристика пациентов .....	22
1.2 Кровопотеря при ортопедических вмешательствах .....	26
1.2.1 Предикторы кровопотери.....	26
1.2.2 Технологии сбережения крови .....	28
1.2.3 Аспекты применения транексамовой кислоты в ортопедической хирургии.....	31
1.3 Венозные тромбоемболические осложнения при ортопедических операциях .....	42
1.4 Анестезиологическое обеспечение операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов .....	55
Резюме .....	68
ГЛАВА 2.....	69
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	69
2.1 Нулевая гипотеза.....	69
2.2 Общие сведения .....	69
2.3 Структура работы.....	70
2.4 Клиническая характеристика пациентов. Описание выборок.....	77
2.4.1 Выборка 1Р .....	77
2.4.2 Выборка 2Р .....	79
2.4.3 Выборка 1П.....	82
2.4.4 Выборка «УНИИТО».....	89
2.4.5 Выборка 2П.....	91
2.4.6 Выборка 3Р .....	101
2.4.7 Выборка 4Р .....	107
2.4.8 Выборка 3П.....	110

2.5 Методы исследования.....	117
2.5.1 Описание клинических методов.....	117
2.5.2 Инструментальные методы обследования.....	124
2.5.3 Лабораторная диагностика.....	124
2.5.4 Социологические методы.....	126
2.6 Статистический анализ данных.....	126
2.6.1 Описательная статистика.....	127
2.6.2 Сравнение независимых выборок.....	127
2.6.3 Сравнение качественных признаков в независимых выборках.....	128
2.6.4 Описание частоты событий.....	128
2.6.5 Вторичный анализ данных и ограничения исследования.....	130
2.7 Конфликт интересов.....	130
ГЛАВА 3.....	131
ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА КАК СРЕДСТВО КОНСЕРВАТИВНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	131
3.1 Общая оценка эффективности консервативного гемостаза.....	131
3.1.1 Объем кровопотери и потребность в гемотрансфузии.....	131
3.1.2 Анализ гематологических показателей и оценка общей периоперационной кровопотери.....	133
3.1.3 Фармакоэкономические аспекты использования транексамовой кислоты .....	136
3.2 Оценка эффективности консервативного гемостаза в зависимости от особенностей операции, этиологии и популяционных характеристик пациентов .....	138
3.2.1 Анализ структуры кровопотери.....	138
3.2.2 Оценка эффективной дозы транексамовой кислоты.....	141
3.2.3 Анализ гематологических показателей и потребности в аллогенной трансфузии.....	143
3.2.4 Клинические и экономические преимущества метода консервативного гемостаза.....	146
3.3 Особенности использования транексамовой кислоты при первичном стандартом эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.....	150
3.3.1 Анализ структуры кровопотери и потребности в гемотрансфузии.....	150

3.3.2	Общая оценка системы гемопоза .....	154
3.3.3	Оценка эффективной дозы транексамовой кислоты.....	160
3.3.4	Анализ осложнений .....	162
3.4	Возможности транексамовой кислоты как средства консервативного гемостаза при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе .....	163
3.4.1	Оценка эффективности различных режимов дозирования транексамовой кислоты .....	164
3.4.2	Анализ потребности в аллогенной трансфузии.....	166
3.4.3	Анализ гематологических показателей .....	167
3.4.4	Анализ осложнений .....	170
3.5	Обсуждение результатов .....	172
	Резюме.....	174
ГЛАВА 4.....		175
ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ.....		175
4.1	Обзор рутинной практики профилактики ВТЭО по результатам проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений»..	175
4.1.1	Особенности выборки и оценка степени риска ВТЭО .....	175
4.1.2	Анализ структуры профилактики ВТЭО.....	178
4.2	Пероральные антикоагулянты нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО на фоне рутинного применения транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава .....	182
4.2.1	Сравнительная оценка объёма кровопотери и динамики гематологических показателей .....	183
4.2.2	Оценка геморрагических осложнений.....	187
4.2.3	Анализ тромботических осложнений .....	189
4.2.4	Оценка эффективности антикоагулянтной терапии и комплаентности пациентов на амбулаторном этапе .....	192
4.3	Обсуждение результатов .....	200
	Резюме.....	202
ГЛАВА 5.....		203
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ И РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО .....		203

5.1 Состояние системы гемостаза на фоне рутинного применения транексамовой кислоты при стандартном первичном эндопротезировании .....	203
5.1.1 Анализ показателей плазменного звена гемостаза.....	204
5.1.2 Оценка уровня тромбоцитов.....	206
5.1.3 Анализ концентрации фибриногена и показателей фибринолиза.....	208
5.2 Состояние системы гемостаза при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе при различных режимах дозирования транексамовой кислоты.....	212
5.2.1 Анализ показателей плазменного звена гемостаза.....	213
5.2.2 Оценка уровня тромбоцитов.....	215
5.2.3 Анализ концентрации фибриногена и показателей фибринолиза.....	217
5.3 Состояние системы гемостаза при различных вариантах профилактики ВТЭО на фоне консервативного гемостаза транексамовой кислотой.....	221
5.3.1 Анализ показателей плазменного звена гемостаза.....	221
5.3.2 Оценка уровня тромбоцитов.....	225
5.3.3 Анализ концентрации фибриногена и показателей фибринолиза.....	227
5.3.4 Интегральная оценка гемостаза.....	231
5.4 Обсуждение результатов .....	239
Резюме .....	241
ГЛАВА 6.....	242
ЛОКАЛЬНАЯ И СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ.....	242
6.1 Сравнительный анализ местной и системной воспалительной реакции .....	242
6.2 Оценка противовоспалительного эффекта транексамовой кислоты.....	245
Резюме .....	253
ГЛАВА 7.....	254
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ С ПОЗИЦИИ БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕЗИИ И АДЕКВАТНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ.....	254
7.1 Сравнительный анализ общей и регионарной анестезии у пожилых пациентов с кардиальным риском при эндопротезировании тазобедренного сустава .....	254
7.1.1 Объем кровопотери и потребность в донорской крови .....	254

7.1.2 Анализ периоперационных осложнений .....	259
7.1.3 Оценка эффективности послеоперационного обезболивания .....	263
7.2 Периферическая блокада как компонент анестезии и послеоперационного обезболивания при эндопротезировании коленного сустава .....	266
7.2.1 Оценка интраоперационного расхода анестетиков и анальгетиков .....	267
7.2.2 Анализ структуры послеоперационного обезболивания .....	269
7.2.3 Анализ периоперационных осложнений .....	271
7.3 Сравнительный анализ различных видов комбинированной и сочетанной анестезии при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов .....	273
7.3.1 Оценка безопасности интраоперационного периода .....	274
7.3.2 Оценка безопасности ближайшего послеоперационного периода .....	279
7.3.3 Объем кровопотери и потребность в гемотрансфузии .....	282
7.3.4 Структура волемического возмещения и общий гидробаланс .....	283
7.3.5 Оценка эффективности послеоперационного обезболивания и психоэмоционального статуса пациентов .....	284
7.4 Обсуждение результатов .....	295
Резюме .....	299
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	301
ВЫВОДЫ .....	311
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	313
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	315
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	318
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	342
ПРИЛОЖЕНИЕ Б .....	343

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность

Современные реконструктивно-пластические операции в ортопедии позволяют эффективно восстановить нарушенные функции опорно-двигательного аппарата, заметно улучшить качество жизни и социальную реабилитацию пациентов. Среди них эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава является наиболее распространённой и востребованной хирургической технологией во всём мире, что связано с прогрессивным старением населения, широкой распространённостью заболеваний суставов, а также травматизмом (Т.Schäfer et al., 2012; Н.В.Загородний, 2013; D.M.Anastase et al., 2014; Р.М.Тихилов и др., 2014).

Эти вмешательства имеют ряд особенностей, определяющих риск развития ближайших и отсроченных осложнений, что диктует повышенные требования к обеспечению безопасности периоперационного периода. Факторы риска могут быть связаны непосредственно с операцией, пациентом или этиологией основного заболевания.

Хирургической особенностью этих операций является костное кровотечение, в то же время в послеоперационном периоде доминируют венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Среди клинических характеристик следует отметить наличие у большинства пациентов хронического болевого синдрома и связанных с ним психоэмоциональных расстройств. При этом популяция больных, подвергающихся эндопротезированию, отличается гетерогенностью демографической структуры, а сами операции различаются объемом вмешательства и степенью травматичности (Р.М.Тихилов и др., 2012; L.A.Poultides et al., 2012, В.Tripković, 2012; J.H.Park et al., 2013; A.J.Pugely et al., 2014; S.C.Sizer et al., 2015; C.Hernández et al., 2015).

На сегодняшний день наиболее результативным способом уменьшения кровопотери в ортопедической хирургии признано использование транексмовой кислоты (ТК), известно также о её противовоспалительном действии (К.Ker et al.,

2013; S.F.Haghes et al., 2013; J.Poeran et al., 2014). Фармакологический гемостаз ТК по своей эффективности превосходит или сравним со всеми известными методами сбережения крови, а по стоимости существенно дешевле любого из них (F.Vigna-Taglianti et al., 2013; С.Kim et al., 2015). Тем не менее, до сих пор остаётся ряд нерешённых вопросов, связанных с её безопасностью, оптимальным режимом дозирования и способом введения (W.C.Ng et al., 2015). Основным ограничением к рутинному использованию ТК являются опасения относительно увеличения риска артериальных и венозных тромбозов и связанных с ними критических осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) или тромбоэмболия в систему легочной артерии (ТЭЛА).

Наряду с этим целесообразность использования высоких доз ТК с целью уменьшения кровопотери представляется недостаточно обоснованной, так как сведения, представленные в литературе о её дозависимом эффекте при больших ортопедических операциях, являются противоречивыми (Z.J.Li et al., 2013; W.C.Ng et al., 2015). В то время как схемы консервативного гемостаза являются предметом широкого обсуждения, данные об эффективности ТК в отношении минимизации локальной и системной воспалительной реакции крайне скудны. На сегодняшний день работ, посвящённых изучению противовоспалительного эффекта ТК в ортопедической хирургии, не найдено, а вопрос этот считается недостаточно изученным (W.C.Ng, 2015). В доступной литературе нами обнаружено только два исследования, демонстрирующих противовоспалительное действие транексамовой кислоты, относящихся к кардиохирургическим операциям, при этом в одном из них представлены данные о преимуществах её дополнительного введения и бóльших доз для минимизации воспалительного ответа (J.J.Jimenez et al., 2007, 2011).

Таким образом, вопрос о схемах и режимах дозирования транексамовой кислоты при ортопедических вмешательствах представляется актуальным, а особенности течения локальной и системной воспалительной реакции в условиях фармакологического гемостаза недостаточно изученными.

Хорошо известно, что ТГВ является наиболее распространённым осложнением после эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава, а



ТЭЛА – самой частой причиной смертности, на её долю в структуре госпитальной летальности приходится до 25% случаев (R.Guijarro Merino et al., 2012; L.A.Poultides et al., 2012).

На сегодняшний день «золотым стандартом» медикаментозной профилактики ВТЭО считаются препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ), среди которых наиболее изученным является эноксапарин натрия, с ним же сравниваются все современные антикоагулянты, доступные к применению в России с 2010 года: дабигатран – прямой ингибитор тромбина и ривароксабан – селективный ингибитор Ха-фактора (D.M.Sobieraj et al., 2012). Несмотря на очевидные преимущества относительно способа введения, режима дозирования и потребности в лабораторном контроле, возможности новых пероральных антикоагулянтов могут быть ограничены ввиду малого опыта использования, отсутствия специфического антидота и недостаточного количества доказательств относительно отдельных аспектов безопасности (С.Е.Mahan et al., 2012), в том числе риска развития спинальной (эпидуральной) гематомы на фоне центральной нейроаксиальной блокады (W.Klauser, M.Dütsch, 2013).

В этой связи, разработка новых схем периоперационной профилактики ВТЭО, последовательно сочетающих НМГ и современные пероральные антикоагулянты, представляется своевременной. На текущий момент нами найдена только одна работа, посвящённая данной проблеме (С.Wurnig et al., 2015). Разработка таких схем принимает особую значимость в свете известной длительности тромбогенного риска, а также недостаточных данных о распространённости бессимптомных тромбозов на фоне стандартной медикаментозной профилактики, частоте их возникновения после выписки из стационара и возможной эмбологенности (J.A.Heit, 2012).

Обобщая имеющиеся в литературе данные можно заключить, что медикаментозная профилактика ВТЭО наряду с использованием ТК является распространённой клинической практикой при операциях эндопротезирования, что предопределяет возможность одновременного использования препаратов, разнонаправленно влияющих на систему гемостаза. Терапия антикоагулянтами,

призванная снизить риск тромбоосложнений, реализуется наравне с консервативным гемостазом, имеющим целью минимизировать кровопотерю и уменьшить потребность в переливании донорской крови. Однако вопрос о целесообразности подобного сочетания остается открытым для обсуждения, так как одновременное использование этих препаратов может повлиять на типичную реакцию системы гемостаза в ответ на хирургическую травму и непропорционально изменить вероятность развития как геморрагических осложнений, так и ВТЭО. В связи с чем, система гемостаза представляется наиболее уязвимой в периоперационном периоде (R.Guijarro et al., 2011; A.L.Rickett et al., 2016).

Следует отметить, что безопасность рекомендованных доз ТК (10-15 мг/кг) на фоне стандартной терапии НМГ можно считать доказанной, в то время как использование высоких доз ТК в сочетании с различными схемами, включающими пероральные антикоагулянты нового поколения, остаётся малоизученным, а наличие единичных работ последнего времени представляется недостаточным для доказательной базы (S.H.Lee et al., 2012; C.Wurnig et al., 2015). Практически все авторы, представляющие большие обзоры или мета-анализы, делают заключение о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении, что стало одним из побудительных мотивов для выполнения данной диссертационной работы.

Хорошо известно, что до широкого внедрения в практику НМГ, а в последующем ТК, регионарная анестезия играла ключевую роль в борьбе с кровопотерей и ВТЭО при ортопедических операциях (A.Rodgers et al., 2000; W.J.Mauermann et al., 2006). Несмотря на появление более эффективных методов, анестезиологическая защита по-прежнему остаётся важным звеном в обеспечении безопасности периоперационного периода, о чём свидетельствует повышенный интерес специалистов к вопросам общей и регионарной анестезии и большое количество работ, опубликованных по этой теме. Следует отметить, что до настоящего времени в литературе нет убедительных сведений о преимуществе одного метода анестезии над другим в отношении их эффективности и

безопасности, хотя тенденции последних 5 лет свидетельствуют об устойчивом смещении вектора предпочтений в пользу регионарных методов обезболивания, особенно для обеспечения ортопедических операций (S.G.Memtsoudis et al., 2013; В.А.Basques et al., А.С.Fields et al., 2015). Это связано с тем, что регионарные методы обезболивания позволяют обеспечить преемственность анестезии и послеоперационной анальгезии, предоставляют возможность создать оптимальные условия для ранней реабилитации и, в конечном итоге, улучшить результаты хирургического лечения.

В этой связи представляется целесообразным рассмотреть концепцию анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания в едином поле с позиции многокомпонентности, когда общие, регионарные или местные методы обезболивания рассматриваются ни как отдельные виды (типы) анестезии, а как компоненты анестезиологической защиты, которые можно многовариантно сочетать или комбинировать, максимально используя преимущества каждого метода и адаптируя их возможности под конкретного пациента, особенности предстоящего оперативного вмешательства и потребности послеоперационного периода (D.M.Anastase et al., 2014).

В рамках предложенного многокомпонентного подхода к концепции анестезиологической защиты, представляется важным обратить внимание на потенциал регионарных методов обезболивания для коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с хроническим болевым синдромом. До недавнего времени этой проблеме не уделялось достаточного внимания, однако исследования последних лет показали тесную взаимосвязь боли, тревоги, депрессии и их значение как ключевых факторов, влияющих на отдалённые результаты и восстановление пациентов после эндопротезирования (G.A.McHugh et al., 2013). До сегодняшнего дня мы не встретили в доступной литературе проспективных исследований, касающихся изучения взаимосвязи между вариантами анестезиологической защиты, психоэмоциональным статусом пациентов и их влияния на течение периоперационного периода у пациентов при

эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, в связи с чем проведение такой работы представляется актуальным.

Таким образом, обеспечение безопасности периоперационного периода представляется важной проблемой, от решения которой зависит конечный результат хирургического лечения и дальнейшая социальная реабилитация пациентов, а наличие нерешенных вопросов, касающихся фармакологического гемостаза, профилактики ВТЭО и анестезиологической защиты операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов стали побудительным мотивом для выполнения данной работы.

### **Цель исследования:**

Обоснование тактики ведения периоперационного периода при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов с позиции фармакологического управления гемостазом, контроля над воспалительной реакцией, оптимизации анестезиологической защиты и обеспечения психоэмоционального комфорта пациента.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность и безопасность ТК как средства консервативного гемостаза. Обосновать оптимальную дозу и режим дозирования ТК при первичном стандартном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов и при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе.
2. Проанализировать рутинную профилактику ВТЭО в ФГБУ «УНИИТО».
3. Разработать новые схемы медикаментозной профилактики ВТЭО и оценить их эффективность и безопасность на фоне консервативного гемостаза транексамовой кислотой при эндопротезировании тазобедренного сустава.
4. Изучить отдалённые исходы медикаментозной профилактики ВТЭО и оценить комплаентность пациентов к рекомендованной терапии на стационарном и амбулаторном этапах.

5. Оценить состояние системы гемостаза в условиях различных режимов дозирования транексамовой кислоты и разных схем профилактики ВТЭО.
6. Изучить течение локальной и системной воспалительной реакции в условиях фармакологического гемостаза транексамовой кислотой при расширенных вмешательствах на тазобедренном суставе.
7. Определить возможности общих и регионарных методов обезболивания как компонентов анестезиологической защиты с позиции безопасности периоперационного периода, адекватности послеоперационного обезболивания и психоэмоционального статуса пациентов.

### **Научная новизна**

В работе впервые реализован комплексный подход к проблеме безопасности периоперационного периода и его роли в развитии ближайших осложнений и отсроченных исходов при операциях эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Впервые разработаны и обоснованы различные режимы дозирования ТК для минимизации кровопотери и воспалительной реакции в зависимости от хирургических особенностей операции эндопротезирования.

Впервые изучен противовоспалительный эффект транексамовой кислоты при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе, определены показания к назначению высоких доз и обоснована безопасность их использования.

Впервые представлены и обоснованы новые схемы медикаментозной профилактики ВТЭО, последовательно сочетающие эноксапарин натрия и пероральные антикоагулянты нового поколения дабигатран и ривароксабан. Доказана безопасность их использования на фоне консервативного гемостаза ТК.

В работе впервые проведена комплексная оценка состояния системы гемостаза на фоне одновременного применения различных схем антикоагулянтов и разных режимов дозирования ТК.

Выявлена роль бессимптомных тромбозов в развитии ближайших и отдалённых осложнений и влияние схемы профилактики ВТЭО на комплаентность пациентов к антикоагулянтной терапии на стационарном и амбулаторном этапах.

Впервые общие и регионарные методы обезболивания рассмотрены как равноправные компоненты анестезиологической защиты и определены возможности каждого из них в обеспечении операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Впервые выявлено влияние вида анестезиологической защиты на психоэмоциональный статус у пациентов с хроническим болевым синдромом при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Обосновано преимущество продлённых методов регионарной анальгезии для уменьшения клинических проявлений тревоги и депрессии в ближайшем послеоперационном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан системный подход к обеспечению безопасности периоперационного периода по основным направлениям, влияющим на результаты и исход лечения при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.

Разработан и обоснован новый режим дозирования ТК для уменьшения кровопотери при первичном стандартном эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава. Разработана и обоснована схема введения ТК при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе.

Разработаны и обоснованы новые схемы профилактики ВТЭО в сочетании с рутинным использованием ТК на стационарном этапе лечения. Обосновано преимущество пероральных антикоагулянтов нового поколения для продолжения терапии на амбулаторном этапе. Показано, что использование новых схем профилактики ВТЭО не требует лабораторного контроля.

Установлена значимость бессимптомных тромбозов на стационарном и амбулаторном этапах лечения и обоснована необходимость и сроки УЗИ-скрининга для пациентов с дополнительными факторами риска ВТЭО.

Доказано, что регионарные методы обезболивания являются универсальным анальгетическим компонентом в структуре анестезиологической защиты при обеспечении операций эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава. Предложены варианты анестезиологического обеспечения интраоперационного этапа и послеоперационного обезболивания с использованием регионарного анальгетического компонента в составе комбинированных и сочетанных методик.

Обоснована роль продлённых методов регионарного обезболивания в стабилизации психоэмоционального статуса у пациентов с хроническим болевым синдромом после операций эндопротезирования.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Транексамовая кислота является эффективным и безопасным средством консервативного гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава.

Доза 20 мг/кг, введённая дважды: за 20-30 минут до операции и через 6 часов в ближайшем послеоперационном периоде, является достаточной для минимизации кровопотери как при первичном стандартном эндопротезировании, так и при расширенных реконструктивных вмешательствах.

2. Пероральные антикоагулянты нового поколения ривароксабан и дабигатран являются эффективными и безопасными средствами в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного сустава и обладают преимуществом по сравнению с классической терапией эноксапарином и варфарином в отношении комплаентности пациентов к рекомендованному на амбулаторном этапе лечению. При этом риск бессимптомных тромбозов в структуре ВТЭО недооценён.
3. Использование транексамовой кислоты в сочетании с различными схемами антикоагулянтной терапии сопровождается умеренным замедлением фибринолитической активности в течение 1 суток после операции, но не

изменяет типичную реакцию системы гемостаза на операционную травму и кровопотерю и не приводит к дополнительному риску геморрагических осложнений или ВТЭО.

4. Транексамовая кислота обладает зависимым от дозы противовоспалительным эффектом, который выражается в протективном воздействии на зону локального воспаления и приводит к минимизации системной воспалительной реакции и её быстрому регрессу.
5. Анестезиологическая защита с использованием регионарных методов обезболивания как основного компонента анестезии и послеоперационной анальгезии является эффективным и безопасным способом обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Регионарные методы обезболивания обладают преимуществом по сравнению с общей анестезией в отношении течения послеоперационного периода, качества послеоперационной анальгезии и психоэмоционального статуса пациентов, при этом продлённые методики являются более эффективными по сравнению с однократной центральной или периферической нейроаксиальной блокадой.

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы апробированы на конференциях, конгрессах и форумах областного, регионального, российского и международного уровней. Основные результаты и положения диссертации доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум» (Екатеринбург, 2010, 2012, 2014, 2015), VII Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы сопроводительной терапии в многопрофильном стационаре» (Пермь, 2010), на XII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2010), Межрегиональной научно-практической конференции «Анестезиологическое обеспечение операций на суставах» (Новосибирск, 2011, 2012), Юбилейной научно-практической



конференции с международным участием «Чаклинские чтения» (Екатеринбург, 2011), III съезде травматологов и ортопедов УрФО и научно-практической конференции с международным участием «Чаклинские чтения» (Екатеринбург, 2012), Межрегиональной практической конференции «Регионарная анестезия: объединяя традиции и новые технологии» (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы остеосинтеза в травматологии и ортопедии. Диагностика и хирургическое лечение повреждений таза» (Екатеринбург, 2013), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии, нейротравматологии и ортопедии» (Казань, 2014).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы отделения анестезиологии-реанимации и клинических подразделений ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина», ГБУЗ СО «СОКП Госпиталь ветеранов войн», используются в учебно-методическом процессе на кафедрах анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России и анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. Материалы диссертационной работы включены в лекционный курс VI и VII международного курса «Белые ночи регионарной анестезии» Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга. Выпущена медицинская технология «Применение препарата Транексам при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава» (Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/284 от 30.07.2010).

### **Личное участие автора**

Автором предложена основная идея диссертационной работы, разработан методологический подход и дизайн исследований. Лично выполнено 85% анестезий, набран и структурирован фактический материал, самостоятельно произведена статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных.

Автор в составе рабочей группы принимала участие в многоцентровом российском проекте «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений» в качестве ответственного исполнителя по центру ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» и была главным исследователем по центру ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» в российском проспективном многоцентровом неинтервенционном исследовании «Сопрано» (регистрационный номер ХА2011-01RU).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 344 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 250 источника (25 отечественных и 225 зарубежных авторов) и приложений. Диссертация иллюстрирована 64 рисунками и 58 таблицами.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Сведения из национальных регистров по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов

В странах с развитой экономикой, высоким уровнем здравоохранения и медицинского обслуживания в течение последних десятилетий сложилась устойчивая практика ведения национальных регистров по различным заболеваниям и методам их лечения. Первые регистры, касающиеся артропластики крупных суставов нижних конечностей были созданы в 70-х годах прошлого столетия, содержат огромный массив структурированных данных и являются эффективным инструментом мониторинга текущей клинической практики [23].

Следует отметить, что данные регистров выгодно отличаются по полноте предоставляемой информации от рандомизированных клинических исследований (РКИ) и даже многоцентровых проектов, так как включают данные о подавляющем большинстве случаев эндопротезирования в той или иной стране. Доля стационаров (как государственных, так и частных клиник), подающих сведения для регистров, составляет от 70% в Канаде, до 100% в Австралии, Дании и Финляндии, где их заполнение является обязательным [23].

Стандартные национальные регистры содержат демографические и эпидемиологические сведения, популяционные характеристики больных, данные о хирургической практике и осложнениях. В некоторых регистрах имеются сведения об анестезиологической практике, а также специфические критерии, отражающие особенности операций эндопротезирования, например, такие как: кровопотеря, потребность в гемотрансфузии, методы профилактики ВТЭО.

Таким образом, можно считать, что полученные из национальных регистров данные представляют собой генеральную совокупность сведений об операциях эндопротезирования и могут служить эталоном при проведении сравнительных

исследований. Это имеет большое значение для научных работников, клиницистов, организаторов здравоохранения, а также для пациентов [23, 97, 193, 194].

### ***1.1.1 Потребность в эндопротезировании***

Прогрессивное старение населения планеты, широкая распространённость заболеваний суставов и травматизм определяют востребованность операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Лидером по количеству операций являются США, где на 100 000 населения в год в среднем выполняется 221,5 процедур по замене коленного сустава<sup>1</sup>, далее следует Австрия (186,3 процедур), Швейцария (173,6) и Германия, где в 2009 году было выполнено 148,9 и 132,5 операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов соответственно. По данным Скандинавской ассоциации регистра артропластики, включающего 4 страны (Швеция, Норвегия, Дания и Финляндия), к 2011 году в этом регионе всего было выполнено 151 814 операций эндопротезирования коленного сустава (ЭКС). Среди них наибольшее количество по данным 2007 года пришлось на Данию (123 на 100 000 населения), среднестатистические показатели по Швеции и Норвегии зарегистрированы на уровне 115 и 75 на 100 000 соответственно [32, 209].

Абсолютные цифры представляются менее информативными, однако позволяют оценить масштаб и востребованность высокотехнологичных ортопедических вмешательств. Так в Великобритании с населением 63,5 миллиона человек в 2012 году всего было выполнено 84 653 операции по замене коленного сустава (133,3 на 100 000 населения)<sup>2</sup> и 80 314 – по замене тазобедренного сустава (126,5 на 100 000). В то же время в России, население которой составляло по данным Росстата на 2012 год 143,3 миллиона человек, было выполнено около 60 000 операций эндопротезирования коленного сустава, или 42 на 100 000 [23, 175].

---

<sup>1</sup> Представлено количество «стандартизированных по возрасту» операций на 100 000 населения

<sup>2</sup> Расчёт выполнен без «стандартизации по возрасту» из открытых источников

В России национальный регистр эндопротезирования создан совсем недавно. С 2007 года ведётся учёт по операциям на тазобедренном суставе, а с 2011 года начата регистрация артропластик коленного сустава. Пионером в создании отечественного регистра стал ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена». На сегодняшний день национальный регистр России содержит данные более чем о 14 500 случаев артропластики тазобедренного сустава и 5 500 – коленного сустава [23].

По данным, которые представил на научно-практической конференции «Вреденовские чтения» профессор Загородний Н.В. [7], в России в 2012 году было выполнено около 80 000 операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов (56 на 100 000 населения), при этом их количество с 2006 года увеличилось более чем в 4 раза [7, 23].

Потребность в эндопротезировании продолжает стремительно расти, особенно в течение последних 15 лет. По данным национального регистра Канады<sup>3</sup> в 2007 году было зафиксировано 62 196 госпитализаций для замены тазобедренного и коленного суставов, при этом прирост за 10 лет составил 101%, а годовое увеличение количества операций – 6% [42].

По прогнозам, составленным на основании анализа данных из национальных регистров, потребность в эндопротезировании будет только увеличиваться. В Великобритании к 2030 году ожидается увеличение количества артропластик тазобедренного и коленного суставов на 157% и 673% соответственно [109], в абсолютных цифрах потребность к 2035 году оценивается в 95 877 и 118 666 операций, в то время прогноз, основанный на логлинейной модели, демонстрирует возможность роста до 439 тысяч операций в год по замене тазобедренного сустава и 1 220 000 – по замене коленного сустава [63].

Особый интерес представляют сведения о 10-летней выживаемости после операций эндопротезирования, которая по данным Скандинавского регистра составила 92% в Дании, 94% в Швеции и 93% в Норвегии. Увеличение количества первичных операций и продолжительности жизни в развитых странах

---

<sup>3</sup> Без учёта территории Квебека (вторая по численности населения провинция Канады)

сопровождается увеличением потребности в ревизионном эндопротезировании. Согласно регистру, средние сроки ревизионных вмешательств после эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТС) составляют 5-7 лет. Принимая во внимание, что возраст большинства больных, которым было выполнено первичное эндопротезирование в этих странах, составляет от 70 до 80 лет, то претендентами на ревизионное эндопротезирование будут пациенты старческого возраста [96]. Очевидно, что операционно-анестезиологический риск в этой возрастной категории существенно выше вследствие сопутствующей патологии, ограничения функциональных резервов организма и повышенной травматичности ревизионных вмешательств.

Таким образом, сведения из национальных регистров указывают на широкую распространённость и постоянно растущую потребность в эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, в связи с чем в ближайшие 15-20 лет прогнозируется существенное увеличение как первичных операций, так и ревизионных вмешательств.

### ***1.1.2 Демографическая структура и популяционная характеристика пациентов***

Основная популяция больных, которым выполняется первичное эндопротезирование, представлена пациентами старшей возрастной группы с деформирующим остеоартритом (ДОА), на её долю приходится от 74% до 80% обращений за хирургической помощью. По данным большинства национальных регистров средний возраст больных в этой категории составляет 70 лет (от 57 до 76 лет), а в Скандинавских странах – 75 лет (от 70 до 80 лет). При этом возрастная структура имеет тенденцию к росту в течение последних 10-15 лет. Большую часть популяции – от 55% до 70% – составляют женщины [32, 96, 233].

Представленные данные отражают общемировую тенденцию старения населения. На сегодняшний день операции у пациентов пожилого возраста проводятся в 4 раза чаще, чем у остальных больных, а в течение ближайших 20 лет, именно старение населения будет основным фактором, влияющим на тактику

ведения хирургических пациентов. По прогнозам экспертов, к 2020 году популяция пожилых людей увеличится вдвое, а потребность в хирургическом лечении среди этой возрастной категории – на 25% [131].

По данным национальных регистров эндопротезирования, помимо пожилых пациентов с ДОА, около 20% – 25% госпитализаций приходится на пациентов с различными заболеваниями суставов и последствиями травмы. Среди заболеваний тазобедренного сустава превалирует врождённая ортопедическая патология, связанная с различной степенью дисплазии вертлужной впадины и неправильным положением головки бедренной кости – от 1,8% до 8,6% больных. От 3% до 5% артропластик тазобедренного и коленного суставов выполняется по поводу ревматоидного артрита и других системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ). В этих двух категориях преобладают женщины среднего возраста от 50 до 59 лет. В России доля пациентов с ревматоидным артритом при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава составляет 10,9% [7]. Аvascularный некроз головки бедра (АНГБ) встречается в 3-7% случаев по данным зарубежных регистров, в России – 11,5%. Среди больных с АНГБ большая часть приходится на молодых мужчин [7, 32, 96, 233].

В целом среди больных с различными заболеваниями суставов средний возраст составляет 55-57 лет и варьирует в пределах от 50 до 64 лет, доля женщин составляет 55% – 70% [32, 96]. Следует отметить, что по данным зарубежных регистров и отечественного опыта, доля пациентов молодого возраста – до 35 лет, которым выполняется первичное эндопротезирование тазобедренного сустава, в течение последнего времени неуклонно растёт. Это приводит к последующему увеличению количества ревизионных вмешательств, в том числе повторных [7, 32, 96]. На сегодняшний день соотношение первичных и ревизионных вмешательств при эндопротезировании тазобедренного сустава по данным зарубежных регистров составляет 5:1, коленного сустава – 12:1, в России общее соотношение первичных и ревизионных операций составляет 9:1 [7, 96].

По данным объединённого Скандинавского регистра [96] доля пациентов с травмой в структуре первичного эндопротезирования тазобедренного сустава

составляет 12% и в основном представлена пациентами старческого возраста с переломом шейки бедра. В России, напротив, доля этих пациентов ничтожно мала, в то время как доля больных с ложным суставом шейки бедренной кости (ЛСШБК) достигает 5,8% [7]. Это обусловлено поздними сроками операции, в отличие от зарубежного опыта, где пациенты с переломом шейки бедра оперируются в течение ближайших 24-72 часов после травмы. Очевидно, что риски, связанные с операцией, анестезией, и частота осложнений в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде у этих пациентов значительно выше, вследствие возраста, выраженной сопутствующей патологии, состояния костной ткани и характера операции.

Наряду с этим следует отметить, что среди пациентов с травмой определённую долю составляют пациенты молодого и среднего возраста, в том числе с многократно оперированными ранее, тяжёлыми последствиями дорожной и производственной травмы (переломы костей таза и бедра), а также с посттравматическим коксартрозом и гонартрозом в результате спортивной травмы.

Примерно треть пациентов, подвергающихся первичному эндопротезированию, имеют серьёзные проблемы со здоровьем. По данным объединённого регистра «GLORY» доля таких пациентов (III класс по ASA) при артропластике тазобедренного сустава составляет 27%, коленного – 32% [165, 233].

Pugely J. с соавт. (2014) проанализировали 516 745 записей из национального регистра США о пациентах, которым было выполнено эндопротезирование коленного сустава в возрасте от 40 до 95 лет, сопоставили структуру сопутствующей патологии с длительностью пребывания в стационаре и стоимостью госпитализации. Было показано, что 12,7% пациентов не имели проблем со здоровьем, у 32,6% – было выявлено не менее трёх сопутствующих заболеваний, а 6% больных имели по пять хронических болезней и более. Стоимость лечения, частота осложнений и длительность пребывания в стационаре напрямую коррелировали с количеством сопутствующих заболеваний и степенью их компенсации на момент госпитализации [192].



По данным разных авторов [187,192], первое место в структуре коморбидного фона занимает артериальная гипертензия (64,2-67,8%), далее следуют сахарный диабет (СД) – 18,5-20% и ожирение (19,8-26,8%). По данным регистра «GLORY», включающего данные из 100 госпиталей в 13 странах мира, ожирение является более распространённой проблемой и присуще 31% (от 25 до 38%) пациентов с заболеваниями тазобедренного сустава и 50% (от 42 до 56%) больных с гонартрозом [233].

Среди других заболеваний наиболее часто встречаются следующие:

- ✓ железодефицитная анемия в 15,5-21% случаев,
- ✓ хронические заболевания лёгких – 16,3%,
- ✓ гипотиреоз – 15,3-17,3%,
- ✓ хронические заболевания почек – 14,7%,
- ✓ клинически выраженная депрессия – 11,8-15,7%
- ✓ электролитные расстройства – 7,7-11,6%

Таким образом, данные, полученные из национальных регистров, свидетельствуют о том, что основная популяция больных, подвергающихся первичному эндопротезированию, представлена пациентами пожилого и старческого возраста, а среди сопутствующих заболеваний превалирует кардиальная патология и сердечно-сосудистые факторы риска, такие как СД и ожирение [32, 192, 233]. Это соответствует общемировой тенденции, согласно которой доля сердечно-сосудистой патологии в структуре коморбидного фона хирургических пациентов не только остаётся на первом месте, но и имеет тенденцию к росту, также как и сердечные факторы риска, при этом кардиальные осложнения достигают 42% среди всех осложнений периоперационного периода [131].

Анализируя структуру сопутствующей патологии, представляется важным обратить внимание на существенную долю клинически выраженной депрессии, которая входит в десятку наиболее распространённых заболеваний, занимает 8-е место и лишь немного уступает по частоте встречаемости почечной недостаточности и эндокринным расстройствам. Согласно данным Pugely J. и

Roeran J. с соавт. (2014) нетрудно определить, что по крайней мере каждый 9-й, а чаще каждый 6-ой пациент, госпитализированный для первичного эндопротезирования, страдает депрессивными расстройствами. Основной причиной психоэмоциональных расстройств, по современным представлениям, является хронический болевой синдром [187, 192].

Таким образом, сведения, полученные из национальных и объединённых регистров, демонстрируют гетерогенность этиологической, демографической структуры и популяционных характеристик пациентов, подвергающихся первичному и ревизионному эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов, при этом российские данные в целом соотносятся с зарубежными.

## **1.2 Кровопотеря при ортопедических вмешательствах**

Хорошо известно, что кровопотеря при крупных реконструктивно-пластических операциях может быть значительной, при этом объём крови, излившейся по дренажам в ближайшем послеоперационном периоде, сопоставим либо превышает интраоперационные потери, что обусловлено характером костного кровотечения [1, 22, 124, 136, 195].

Переливание крови по-прежнему ассоциировано с высоким риском осложнений, в первую очередь инфекционных (ВИЧ, вирусные гепатиты), а стоимость препаратов и компонентов крови постоянно растёт [49, 121, 170].

Таким образом, на протяжении многих лет проблема уменьшения кровопотери, сбережения крови и сокращения потребности в аллогенной трансфузии остаётся актуальной для ортопедической практики.

### ***1.2.1 Предикторы кровопотери***

Park J.H. с соавт. (2013) проанализировали данные о 11 373 пациентах, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, для определения предикторов кровопотери. Подобное исследование провел Sizer S.C. с соавт. (2015).

Было показано, что факторами, увеличивающими общую периоперационную кровопотерю и потребность в аллогенной гемотрансфузии, являются: мужской пол, предоперационная анемия (гемоглобин менее 130 г/л), пожилой возраст и множественная сопутствующая патология (индекс коморбидности Чарлсона более 3 баллов), увеличение времени операционной сессии и приём антикоагулянтов после операции [181, 212]. Также факторами риска названы почечная недостаточность и раковые заболевания в стадии метастазирования. Кроме того, предоперационная аутодонация ассоциирует с увеличением общей кровопотери, но уменьшает потребность в переливании донорской крови после операции [94, 95].

В этой связи представляется интересным факт, что общий объём кровопотери при эндопротезировании коленного сустава никак не влияет на интенсивность боли в послеоперационном периоде [99].

Тихилов Р.М. с соавт. (2012) оценили влияние различных факторов на объём кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у 646 пациентов. Было показано, что кровопотеря и длительность операционной сессии напрямую зависят от технических особенностей операции и этиологии основного заболевания [22]. В частности, эти факторы определяют расширенный объём и травматичность ревизионных вмешательств, операций по поводу посттравматического коксартроза или ЛСШБК, а также в случаях врождённой патологии тазобедренного сустава (дисплазия вертлужной впадины).

Так при диспластическом коксартрозе (ДК) технические особенности обусловлены степенью дисплазии, при этом расширение объёма операции связано с необходимостью правильного позиционирования тазового компонента (чашки эндопротеза), костной пластики и значительного мягкотканного релиза для низведения бедра. В ряде случаев операция дополняется различными видами остеотомии. Дополнительными факторами, определяющими травматичность операции, могут быть необходимость иссечения рубцовых тканей от предыдущих вмешательств и введение дополнительных металлофиксаторов, в случае установки антипротрузионного кольца [8].

У пациентов с последствиями травмы превалирует выраженный рубцовый процесс, при этом мобилизация проксимального отдела бедра сопровождается кровопотерей, степень которой зависит от количества предшествующих вмешательств и массива рубцово-изменённых тканей. Значительная деформация вертлужной впадины, возникающая при посттравматическом артрозе, предопределяет трудности при установке тазового компонента, а наличие костных дефектов – необходимость выполнения пластики и укрепления вертлужной впадины.

При ревизионных вмешательствах степень травматичности определяется объёмом ревизии (количество заменяемых компонентов), состоянием кости и окружающих тканей [8, 22, 96]. Помимо иссечения рубцовых тканей, технические сложности могут представлять: удаление ранее установленных компонентов эндопротеза, ремоделирование вертлужной впадины, а также различной степени дефекты кости, требующие замещения и выполнения костной пластики. Установка новых ревизионных компонентов в большинстве случаев сопровождается расширенным объёмом обработки кости и/или костномозгового канала, например, при имплантации более длинной ревизионной ножки эндопротеза.

Таким образом, факторы, влияющие на объём кровопотери при эндопротезировании крупных суставов, очень разнообразны, соответственно и стратегия сбережения крови должна быть многокомпонентной, адаптированной под потребности конкретного пациента и особенности хирургического вмешательства.

### ***1.2.2 Технологии сбережения крови***

Современную ортопедическую хирургию невозможно представить без технологий сбережения крови. На сегодняшний день в повседневной клинической практике используются хирургические, анестезиологические, фармакологические методы сбережения крови и аутодонорство. Наибольшее распространение за последние 10 лет получили методы фармакологического гемостаза, а наиболее

эффективными признаны препараты из группы антифибринолитиков, в первую очередь – транексамовая кислота [108, 118, 225].

Это связано с тем, что по своей эффективности использование ТК превосходит или сравнимо со всеми известными методами кровосбережения, а по стоимости и временным затратам существенно ниже последних [124, 231].

Так при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у пациентов с предоперационной анемией использование препаратов железа в сочетании с человеческим рекомбинантным эритропоэтином (РЭПО) существенно уменьшает потребность в переливании донорской крови, однако консервативный гемостаз ТК обходится в 2-17 раз дешевле [39, 185, 186].

На протяжении многих лет и до настоящего времени аутодонорство традиционно применяется при эндопротезировании крупных суставов [248], но только одна система для реинфузии дренажной крови, без учёта других затрат, стоит в 16 дороже, чем периоперационная терапия ТК [217]. Наряду с этим, изолированное введение ТК без использования других методов позволяет в большинстве случаев первичного стандартного эндопротезирования полностью отказаться от переливания как донорской, так и аутологичной крови [205, 210].

Khan N. с соавт. (2015) оценили эффективность ТК в сравнении с хирургическими методами снижения кровопотери, проанализировав данные литературы за 10 лет (с 2004 по 2014 годы). Было показано, что использование фибринового клея сравнимо с фармакологическим гемостазом ТК. Однако ТК имеет больший потенциал в отношении снижения кровопотери и профилактики послеоперационной анемии. Использование пневматического турникета при эндопротезировании коленного сустава менее эффективно по сравнению с ТК и не рекомендовано авторами, в том числе из-за известного риска осложнений, связанных с этой методикой [123, 126].

Хирургическая тактика ведения послеоперационной раны, в частности отказ от дренирования после эндопротезирования тазобедренного сустава, также может способствовать уменьшению периоперационной кровопотери [22].

Будет справедливым отметить, что улучшение хирургических технологий в течение последних 10 лет позволило существенно снизить объём интраоперационной кровопотери при первичном стандартном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Этому способствовало появление нового поколения инструментов, использование навигационных устройств, изменения в операционной технике, а также тщательный хирургический гемостаз. В связи с чем, Hsu С.Н. с соавт. (2015) оценили целесообразность использования ТК при минимально инвазивном стандартном первичном эндопротезировании тазобедренного сустава. Авторы показали, что использование ТК существенно снижает объём интраоперационной, дренажной и общей, рассчитанной по минимальному уровню гемоглобина, периоперационной кровопотери без увеличения риска ВТЭО. Таким образом, несмотря на значительное улучшение хирургической техники, использование фармакологического гемостаза ТК при первичном стандартном эндопротезировании остаётся актуальным [105].

Хорошо известно, что регионарная анестезия сопровождается снижением общей кровопотери и потребности в гемотрансфузии по сравнению с общими видами обезболивания [8, 95, 106, 107, 154, 200]. Исследования последних лет среди пациентов, которым была выполнена артропластика тазобедренного или коленного сустава, согласуются с ранее полученными данными [95, 181, 212]. Однако степень уменьшения общей кровопотери напрямую связана с глубиной гипотензивного эффекта, достигаемого при центральной нейроаксиальной блокаде (ЦНАБ). Глубокая гипотония может вызывать различные органические дисфункции и потенциально увеличить риск периоперационных осложнений, особенно у пожилых пациентов с кардиальным риском [8, 131]. В этой связи использование ТК представляется более безопасным. Однако в доступной литературе нами не было найдено каких-либо данных, касающихся сравнительного анализа эффективности и безопасности ТК и ЦНАБ в отношении уменьшения кровопотери, в связи с чем, проведение такого анализа представляется актуальным.

Следует отметить, что все перечисленные выше методики необходимо рассматривать в рамках единой концепции сбережения крови и гемотрансфузии,

которая должна учитывать индивидуальные особенности пациента и конкретной операции. Такую стратегию можно выстроить, оптимально сочетая различные технологии кровосбережения и строго следуя локальным протоколам переливания крови [139, 144, 227]. Однако среди всех технологий базовую позицию на сегодняшний день занимает фармакологический гемостаз ТК, в то время как остальные методы могут служить эффективным дополнением или применяться в случаях, когда использование ТК противопоказано [136]. Например, у пациентов с анемией целесообразно сочетание периоперационной терапии РЭПО с консервативным гемостазом ТК. При ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава эффективной стратегией может быть сочетание консервативного гемостаза ТК с реинфузией аутокрови и отказом от дренирования раны [1, 22].

### ***1.2.3 Аспекты применения транексамовой кислоты в ортопедической хирургии***

Транексамовая кислота (транс-4-амино-метил-циклогексан-карбоновая кислота) представляет собой синтетический аналог лизина, её антифибринолитические свойства были впервые описаны Okamoto с соавт. в 1959 году [176, 177].

ТК конкурентно с другими физиологическими активаторами блокирует лизин-связывающий локус в молекуле пламиногена, препятствуя его переходу в плазмин, и затрудняет его связывание как с тканевым активатором пламиногена (ТАП), так и с молекулой фибрина. Таким образом, ТК замедляет рассасывание и деградацию фибринового сгустка плазином и проявляет своё системное и местное гемостатическое действие. В высоких концентрациях ТК также неконкурентно блокирует плазмин [124, 170, 177, 178].

ТАП, выделяемый эндотелиальными клетками в процессе повреждения, имеет высокое сродство к фибрину, что ограничивает зону образования плазмина местом формирования фибринового сгустка. Вышедший в системный кровоток плазмин в норме быстро инактивируется естественными ингибиторами. Однако

при некоторых патологических состояниях, в том числе при массивной кровопотере и выраженном повреждении тканей, фибринолиз может приобретать генерализованную форму, вызывая угрожающее жизни фибринолитическое состояние. Известно также, что активация фибринолиза сопровождается активацией системы комплемента (C1, C3a, C3d, C5), цитокинов и иммунокомпетентных клеток, что приводит к развитию местного и/или системного воспалительного ответа [25, 124].

Таким образом, патогенетические механизмы, лежащие в основе изменений системы гемостаза и развития воспалительной реакции, в ответ на повреждение (механическая, хирургическая травма, стресс) имеют общие пути, а ТК через торможение фибринолиза опосредует как гемостатический, так и противовоспалительный эффекты [109, 116, 117, 138].

Высокая фибринолитическая активность и низкая токсичность сделали возможным широкое распространение ТК в клинической практике [159]. На сегодняшний день консервативный гемостаз с ТК применяется в кардиохирургии, нейрохирургии, акушерстве и гинекологии, трансплантологии, в неотложной травматологии и, конечно, в ортопедии [46, 88, 116, 117, 170, 199, 229]. По сравнению с родоначальником группы антифибринолитиков –  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой ( $\epsilon$ -АКК) и ингибитором сериновых протеаз апротинином, ТК имеет ряд преимуществ.

Показано, что способность связываться с плазминогеном у ТК в 6-10 выше, чем у  $\epsilon$ -АКК [69, 170], а активность ТК *in vivo*, по данным разных авторов, в 10-26 раз превосходит активность  $\epsilon$ -АКК [178, 230].

В обзоре, представленном Henry D.A. с соавт., были проанализировали данные из 252 рандомизированных клинических исследований (РКИ) общей численностью 25 000 пациентов, которым с целью уменьшения кровопотери в различных областях хирургии (в том числе 31 РКИ из ортопедии) применяли апротинин,  $\epsilon$ -АКК или ТК. Авторы пришли к выводу, что апротинин обладает немного большим кровосберегающим эффектом по сравнению с ТК и  $\epsilon$ -АКК, однако демонстрирует худший профиль безопасности. Так среди пациентов,



которым был назначен аprotинин, относительный риск (ОР) смерти и инфаркта миокарда (ИМ) был выше [103]. Ранее, Mangano D. с соавт. в большом наблюдательном исследовании у 4374 пациентов кардиохирургического профиля показали, что использование аprotинина, по сравнению с ТК или  $\epsilon$ -АКК, связано с более высоким риском развития почечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсульта [130, 149].

Тем не менее, в модели на животных было продемонстрировано, что ТК обладает зависимой от дозы способностью к тромбообразованию, в отличие от аprotинина, который препятствует образованию тромбов [155, 170]. Возможно, что именно с этим, малоизученным в человеческой популяции доза-зависимым эффектом ТК, связаны современные проблемы безопасности её применения.

На сегодняшний день эффективность ТК относительно минимизации кровопотери и снижения потребности в переливании донорской крови, как в общей, так и в ортопедической хирургии, можно считать доказанной, о чём свидетельствуют литературные данные последних 10 лет [121]. Тем не менее, до сих пор остаётся ряд неразрешённых вопросов, связанных с её безопасностью, оптимальным режимом дозирования и способом введения [170]. Основным ограничением к рутинному использованию ТК до сих пор остаются опасения относительно увеличения риска артериальных и венозных тромботических осложнений, таких как ИМ, инсульт, ТГВ и ТЭЛА [121, 146, 204].

В этой связи особый интерес представляет исследование, опубликованное Nishihara S, Namada M. (2015). В ретроспективном анализе у 372 пациентов при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава авторы оценили безопасность использования ТК в условиях, когда рутинная медикаментозная профилактика ВТЭО не проводилась. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей на 1 и 7 сутки после операции. Было показано, что использование ТК ассоциировано со значительным (более чем в 2 раза) увеличением частоты ТГВ – 18,9% в группе ТК против 9,4% в группе контроля. Следует отметить, что на сегодняшний день это единственное исследование, найденное нами в доступной литературе, где подтверждается

тромбогенный риск ТК при использовании её в «чистом» виде [173]. Очевидно, что проведение проспективных исследований при операциях с высоким риском ВТЭО без рутинной медикаментозной профилактики невозможно по этическим соображениям. Соответственно все представленные ниже сведения о безопасности ТК получены из исследований, в которых сообщалось о том или ином виде медикаментозной профилактики тромботических осложнений.

В обзоре, представленном Кер К. (2012), включающем 129 РКИ и 10 488 пациентов, среди которых 5 484 получали ТК и 5 004 относились к контрольной группе, было показано, что периоперационное введение ТК снижает потребность в переливании крови примерно на треть, однако сведения относительно риска развития осложнений и смертности оказались сомнительными. Так относительный риск (ОР) инфаркта миокарда был равен 0,68 (95% ДИ 0,43-1,09), инсульта – 1,14 (95% ДИ 0,65-2), ТГВ – 0,86 (95% ДИ 0,53-1,39), ТЭЛА – 0,61 (0,25-1,47) и общей смертности 0,67 (95% ДИ 0,33-1,34). Авторы подчёркивают необходимость проведения дальнейших исследований в различных областях хирургии для определения безопасности использования ТК [121].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные о безопасности ТК можно назвать противоречивыми, что наглядно представлено в обзоре William Ng с соавт. (2015). С одной стороны, всё больше доказательств безопасного использования ТК аккумулировано из мета-анализов РКИ в различных областях хирургии, с другой стороны, часть исследований свидетельствует о повышенном риске осложнений, в том числе катастрофических тромбозах и ассоциированной с ними смертностью [170].

Вероятно, это обусловлено как гетерогенностью самих исследований, так и представленных в них данных и связанных с этими факторами ограничений [121]. Так большинство противоречивых данных получено из области хирургии высокого риска, а именно кардиохирургии, при этом часть авторов указывают на возможную связь осложнений с высокими дозами ТК используемых при операциях на сердце – от 30 до 100 мг/кг [204]. В то же время сведения, полученные в течение последних 5 лет из области травматологии и ортопедии, указывают на преимущества

использования ТК в стандартных рекомендованных дозировках без увеличения риска осложнений.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CRASH-2 у 20 211 пациентов с острой травмой и кровотечением изучалось влияние ТК на смертность, потребность в гемотрансфузии, сосудистые осложнения (ИМ, инсульт, ВТЭО) и развитие полиорганной недостаточности. Авторами была проанализирована также экономическая составляющая её использования [199]. ТК назначалась в дозе 1 г в/в болюсно в течение 10 мин, затем еще 1 г посредством в/в инфузии через 8 часов. Было показано, что применение ТК сопровождается существенным снижением летальности за счет уменьшения кровопотери, особенно в течение 1 часа после травмы. Результаты исследования продемонстрировали также меньшую частоту ИМ в группе, где использовалась ТК, а риск ВТЭО не увеличивался по сравнению с группой плацебо. Авторы также продемонстрировали лучшее соотношение «стоимость-эффективность» при раннем назначении ТК.

Gillette В.Р. с соавт. (2013) представили ретроспективный анализ безопасности ТК при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, включающий 2046 пациентов, в котором оценили риск тромбэмболических осложнений в течение 90 дней после артропластики [85]. ТК была введена в дозе 1 г в/в дважды – до и после операции. Субпопуляционный анализ включал различные схемы медикаментозной профилактики тромбэмболических осложнений (ТЭО): только аспирин, варфарин или НМГ (дальтепарин). Авторы показали, что рутинное применение ТК в условиях стандартной профилактики ТЭО ассоциировано с низким риском развития симптоматических ТГВ и нефатальной ТЭЛА, частота которых статистически значимо не отличалась в исследуемых группах как у пациентов с отягощённым коморбидным фоном ( $ASA \geq 3$ ), так и у пациентов без серьёзной сопутствующей патологии ( $ASA < 3$ ). Частота ИМ и цереброваскулярных осложнений также была невысокой – 0,14%-0,26% и от 0 до 0,17% соответственно, и не зависела от вида профилактики.

Однако наиболее масштабный анализ эффективности и безопасности ТК в ортопедической практике представлен Poeran J. с соавт. (2014). Авторы проанализировали данные из национального регистра болезней США о 872 416 пациентах из 510 госпиталей, которым в период с 2006 по 2012 год было выполнено эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. Среди них 20 051 пациент получал периоперационную терапию ТК. Было показано, что использование ТК ассоциировано со снижением потребности как в аллогенной, так и в аутоотрансфузии, при этом у пациентов, получавших ТК, частота развития ТЭЛА была значимо меньше, в то время как риск ТГВ статистически значимо не отличался в анализируемых группах. Авторы также обнаружили меньшую частоту возникновения острой почечной недостаточности, ИМ и общей госпитальной смертности у пациентов на фоне применения ТК [187].

Представляется логичным, что снижение частоты осложнений и смертности обусловлено, в первую очередь, снижением общей периоперационной кровопотери и связанных с ней неблагоприятных последствий. Принимая во внимание полноту представленных из регистра данных, в которых не было пациентов, попадающих под критерии исключения, можно предположить, что риск осложнений, связанных с применением ТК меньше, чем риск осложнений, связанных с кровопотерей. В связи с чем, представленные Poeran J. с соавт. сведения имеют исключительное значение относительно доказательств эффективности и безопасности ТК при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.

Потенциально, у пациентов с выраженной сопутствующей патологией и дополнительными факторами риска артериального и венозного тромбоза, применение ТК может сопровождаться увеличением частоты осложнений. В большинстве исследований такие пациенты попадают под критерии исключения [124]. Нами была найдена только одна работа Whiting D.R. с соавт. (2014), посвящённая данной проблеме [240]. В ретроспективном анализе авторы оценили безопасность использования ТК при первичном эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей у 1002 пациентов (498 с ЭТС и 633 с ЭКС), относящихся к III и IV классу ASA. Среди них 402 пациента имели дополнительные

факторы риска, такие как: указания на предшествующие случаи ТГВ и ТЭЛА, ИМ, цереброваскулярные расстройства, стентирование коронарных артерий и операции коронарного шунтирования. ТК вводилась дважды в дозе 1 г до и после операции, медикаментозная профилактика ТЭО включала использование аспирина или варфарина, или НМГ. Авторы оценили риск развития ТГВ, ТЭЛА, ИМ и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 30 дней после операции. Было продемонстрировано, что ТК эффективно снижает потребность в переливании крови и не сопровождается дополнительным риском осложнений у пациентов с отягощённым анамнезом и серьёзной сопутствующей патологией. Следует отметить, что подобные работы, как и данные из регистров, представляют особую ценность относительно сведений о безопасности использования ТК и являются единичными, в то время как проведение проспективных исследований у этой категории пациентов может быть ограничено по этическим соображениям.

В нескольких мета-анализах РКИ, опубликованных в период с 2012 по 2015 год, была продемонстрирована эффективность и безопасность использования ТК при унилатеральном первичном эндопротезировании коленного сустава. В анализ Zhang H. с соавт. (2012) было включено 15 РКИ и 842 пациента. Анализ Tan J. с соавт. (2013) содержит сведения из 19 РКИ общей численностью 1114 пациентов и, наконец, в анализе Wu Q. с соавт. (2015) представлено 34 РКИ и 2594 больных, где дополнительно оценивалась эффективность местного использования ТК. Во всех случаях введение ТК сопровождалось существенным от 344 до 663 мл снижением общего объёма кровопотери, преимущественно за счёт сокращения дренажных потерь в послеоперационном периоде (от 80 до 410 мл) и значительным уменьшением потребности в переливании донорской крови. При этом авторами не было отмечено увеличения риска ТГВ, частоты ТЭЛА и других осложнений [220, 243, 249].

Представляет интерес эффективность и безопасность использования ТК при расширенных реконструктивно-пластических операциях, таких как ревизионное эндопротезирование и эндопротезирование при последствиях травмы и врождённой патологии суставов. Очевидно, что повышенная травматичность

ассоциируется с увеличением риска ВТЭО. Это также справедливо и для билатерального эндопротезирования.

К сожалению, в литературе имеются единичные исследования, посвященные этой проблеме, тем не менее, доступные на сегодняшний день данные демонстрируют положительные результаты [29]. Так, в мета-анализе He P. с соавт. (2015), содержащем сведения о 516 пациентах из 6 РКИ, продемонстрировано эффективное снижение общей кровопотери и потребности в аллогенной трансфузии на фоне ТК при билатеральном эндопротезировании коленного сустава без увеличения риска ТГВ и ТЭЛА [98].

В сравнительном клиническом исследовании Kazi H.A. с соавт. (2012) у 60 пациентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава (30 в основной и 30 в контрольной группе) показана эффективность консервативного гемостаза ТК без увеличения риска осложнений [120].

И, наконец, Duncan C.M. с соавт. (2015) опубликовали результаты ретроспективного анализа за 5 лет у 13 262 пациентов, которым было выполнено первичное или ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава. Было показано, что шанс развития ТГВ или смерти никак не ассоциирован с периоперационной терапией ТК [68].

Подобные работы представлены и в отечественной литературе. Агеенко А.М. и соавт. (2012) приводят данные о 86 пациентах, которым было выполнено ревизионное вмешательство на тазобедренном суставе. 27 пациентам ТК вводилась из расчёта 10 мг/кг в/в за 30 мин до операции, а затем каждые 6 часов с общей дозой, не превышающей 4000 мг. Было показано значительное снижение объёма дренажной кровопотери у пациентов с ТК, в то время как интраоперационная кровопотеря статистически значимо не отличалась от группы контроля. Консервативный гемостаз ТК был связан с меньшим объёмом перелитой донорской крови, однако потребность в гемотрансфузии возникла примерно у половины пациентов в обеих группах. Авторы указывают, что ни в одном случае не было зарегистрировано каких-либо осложнений, связанных с применением ТК [1].

Тихилов Р.М. с соавторами (2012) приводят данные о 646 пациентах, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава. Среди них у 153 больных операция была выполнена в расширенном объеме (ревизии, псевдоартроз шейки бедра, предшествующие вмешательства). ТК вводилась в дозировке 15 мг/кг за 30 мин до операции однократно и дважды у некоторых пациентов – до и после операции. Авторы продемонстрировали эффективное снижение объема как интраоперационной, так и дренажной кровопотери на фоне введения ТК, при этом в работе нет каких-либо указаний на развитие периоперационных осложнений, связанных с использованием препарата [22].

Таким образом, представленные данные демонстрируют эффективность и безопасность использования ТК на фоне стандартной медикаментозной профилактики ТЭО (НМГ, варфарин или аспирин) при первичном стандартном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Тем не менее, безопасность её использования и оптимальные режимы дозирования при расширенных реконструктивно-пластических операциях представляются недостаточно изученными, а проведение подобных исследований актуальным.

Следует отметить, что режим и кратность введения ТК отличаются от исследования к исследованию, а используемые дозы варьируют в диапазоне от 5 до 100 мг/кг и даже 300 мг/кг [84, 105, 122]. Несмотря на разнообразие схем, в большинстве представленных работ разовая доза ТК не превышает 10-15 мг/кг, а общая суточная – 4 гр. При этом данные из различных областей хирургии свидетельствуют о том, что даже очень низкие дозы ТК обладают достаточным гемостатическим эффектом [166, 229].

Тем не менее, в литературе имеются сведения о возможном зависимом от дозы эффекте ТК в отношении минимизации кровопотери и воспалительного ответа при различных хирургических вмешательствах. Однако работ, посвящённых этой теме, совсем немного, а представленные в них данные противоречивы [2, 160]. В связи с этим, вопрос об эффективности и безопасности применения больших доз ТК (более 15 мг/кг) представляется недостаточно

изученным, а целесообразность подобных схем ставится под сомнение до проведения дополнительных исследований [1, 122, 124, 170].

Li Z.J. с соавт. выполнили мета-анализ 6 РКИ за период с 2005 по 2011 годы, включающий 411 пациентов (208 получавших ТК и 203 в группе плацебо), которым были выполнены различные операции на позвоночнике [140]. Разовая доза ТК варьировала в пределах от 10 до 100 мг/кг, дополнительное интраоперационное введение осуществлялось в дозе от 1 до 10 мг/кг/час. Принимая во внимание гетерогенность исходных данных, авторы провели субпопуляционный анализ эффективности низких ( $<15$  мг/кг) и высоких ( $\geq 15$  мг/кг) доз ТК. Полученные данные оказались противоречивыми. С одной стороны, увеличение дозы ТК не сопровождалось значимым уменьшением объема кровопотери, с другой стороны потребность в аллогенной трансфузии была меньше в группе с высокой дозой ТК. При этом авторы не обнаружили увеличения риска ТГВ при использовании как высоких, так и низких доз ТК. Об эффективности использования высоких доз в спинальной хирургии свидетельствует и ряд других работ [245].

Poeran J. с соавт. (2014), проанализировав данные из национального регистра США о 20 051 пациенте, получавшем ТК при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, пришли к выводу, что общая периоперационная доза 2000 мг имеет лучший профиль эффективности и безопасности, по сравнению с низкими (1000 мг) или высокими ( $\geq 3000$  мг) дозами ТК.

В анализе 104 РКИ Кер К. с соавт. (2013) показали, что для уменьшения объема кровопотери на треть у большинства хирургических пациентов достаточно 1 г ТК, а для использования высоких доз нет достаточных доказательств [122]. В то же время Iwai T. с соавт. (2013) продемонстрировали, что повторное введение ТК в дозе 1 г через 3 часа после снятия пневматического турникета более эффективно в отношении уменьшения общей периоперационной кровопотери по сравнению с однократным введением при эндопротезировании коленного сустава. Авторы отмечают, что использование ТК, также, как и введение повторной дозы, никак не отразилось на частоте развития ВТЭО [112].



Следует отметить, что самые высокие дозы ТК применяются в кардиохирургии и наиболее противоречивые сведения о клиническом применении ТК относятся к этой высокорисковой области хирургии. В обзоре, представленном Sander M. с соавт. (2010), пациенты при кардиохирургических процедурах в условиях искусственного кровообращения (ИК) получали ТК в дозе 50 мг/кг дважды – перед операцией и интраоперационно; сравнение проводили с ретроспективной группой, получавшей аprotинин. Оценив эффективность и безопасность ТК, авторы поставили под сомнение целесообразность использования больших доз ТК ввиду высокого риска осложнений и общей смертности в сочетании с меньшей эффективностью по сравнению с аprotинином. Однако сравнение с группой плацебо не проводили, в связи с чем интерпретировать данные этого анализа следует с осторожностью [204].

Альтернативные данные получены в серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях Jimenez J.J. с соавт. (2007, 2011) при операциях на сердце у пациентов в условиях (ИК), в которых оценивался противовоспалительный эффект ТК. В одном из них (165 пациентов) ТК вводилась дважды – 2 гр до и после операции в сравнении с плацебо, во втором у 160 больных сравнивались два режима дозирования: 40 мг/кг дважды (до и после операции) или однократно (перед операцией). Было показано, что ТК не только уменьшает кровопотерю, снижает частоту развития вазоплегического шока, потребность в вазопрессорах и длительность искусственной вентиляции, но и обладает зависимым от дозы гемостатическим и противовоспалительным эффектом, а наилучшие результаты лечения были достигнуты в группе, где использовались высокие концентрации и двойной режим дозирования ТК [116, 117].

К сожалению, в доступной литературе сведения о противовоспалительном эффекте ТК крайне скудны. За исключением представленных выше исследований Jimenez J.J. с соавт. нами не было найдено подобных работ, относящихся к ортопедии, впрочем, как и к любым другим областям хирургии. За последние 10 лет нами были обнаружены единичные исследования, в которых оценивался уровень отдельных цитокинов у пациентов в периферической и дренажной крови

после операций эндопротезирования и у пациентов с травмой, но ни в одном из них ТК не применялась [33, 142, 219]. Тем не менее, полученные из единичных исследований данные свидетельствуют о взаимосвязи кровопотери, степени повреждения тканей, состояния системы гемостаза и системного воспалительного ответа [41, 59, 109, 138, 197]. Ряд работ содержит сведения о возможности использования маркеров воспалительного ответа как критериев для оценки риска осложнений и возможности выписки из стационара [127, 219, 237, 238]. В этой связи представляется актуальным и своевременным изучение противовоспалительного эффекта ТК у пациентов ортопедического профиля, особенно при операциях с повышенной травматичностью (ревизии, посттравматический коксартроз и др.), а также определение оптимальной дозы ТК как при первичном стандартном эндопротезировании, так и при расширенных операциях.

В завершении представляется целесообразным упомянуть о локальном использовании ТК при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, которое получило распространение в клинической практике в течение последних 5 лет. В ряде статей и обзоров приводятся данные об эффективности этого метода в отношении уменьшения кровопотери сравнимой с внутривенным назначением, без увеличения риска образования тромбозов [54, 86, 211, 235, 241]. Тем не менее, вопрос об оптимальных режимах дозирования при таком способе применения ТК также остаётся неясным. В ряде работ высказываются предположения, а в некоторых исследованиях приводятся данные о доза-зависимом снижении интраоперационной кровопотери при местном применении ТК, при этом указывается, что для достижения сравнимого с внутривенным методом введения эффекта требуется существенно большая доза препарата [31, 161, 226, 241].

### **1.3 Венозные тромбозмболические осложнения при ортопедических операциях**

Венозные тромбозмболические осложнения, включающие ТГВ и ТЭЛА, относятся к наиболее грозным осложнениям у пациентов как хирургического, так

и терапевтического профиля. ВТЭО сопровождаются высокой смертностью, а посттромботический синдром и хроническая лёгочная гипертензия являются основной причиной инвалидности у выживших больных. Показано, что частота рецидивов в течение 10 лет у пациентов, переживших ВТЭО, достигает 30%, при этом максимальное количество повторных инцидентов приходится на первые 6-12 месяцев [28, 101, 102].

Ежегодно в странах Европы регистрируется от 104 до 183 случаев острых тромбозов на 100 000 населения [58, 135]. В среднем, по данным объединённого регистра, включающего 6 европейских стран, частота острых ТГВ составляет 465 715 случаев в год, ТЭЛА – 295 982 случая, а общая смертность от ВТЭО оценивается на уровне 370 012 случаев. Среди всех летальных исходов только 7% ВТЭО были диагностированы при жизни, 34% пришлись на внезапную смерть от ТЭЛА, а в 59% случаев ТЭЛА не была диагностирована. При этом  $\frac{3}{4}$  всех смертельных осложнений связаны с пребыванием в стационарах [60].

Хорошо известно, что ортопедическая хирургия является областью высокого риска ВТЭО, при этом ТЭЛА является основной причиной смертности у этой категории больных. По данным Neit с соавт. (2001), риск развития ВТЭО после тотальной артропластики тазобедренного или коленного сустава повышается в 22 раза, при этом каждое пятое осложнение манифестирует внезапной смертью от ТЭЛА [100], а на её долю в структуре госпитальной летальности приходится от 13,5% до 25% случаев [91, 92, 190].

По данным разных авторов, при отсутствии мер тромбопрофилактики, частота ТГВ, подтверждённая методом контрастной венографии составляет от 25,8% до 85%, при этом проксимальные тромбозы встречаются в 5 – 36% случаев, а их максимальная выявляемость приходится на 7 – 14 сутки после операции. Ультразвуковая диагностика менее чувствительна, тем не менее после ортопедических вмешательств частота ТГВ по данным УЗИ встречается в 10,8% случаев, на долю проксимальных тромбозов приходится от 5,2% до 9,6%. Данные о выявляемости ТЭЛА существенно разнятся, что связано с несвоевременной диагностикой, её частота при отсутствии мер профилактики составляет от 0,9% до

28%, при этом на долю фатальной ТЭЛА приходится от 0,1% до 2% случаев [62, 83, 119, 134].

Следует отметить, что количество бессимптомных тромбозов существенно превышает количество ТГВ с клиническими проявлениями. По результатам проспективного наблюдательного исследования Cha S.I. с соавт. (2010) среди пациентов, которые в качестве меры профилактики получали только эластическую компрессию без какой-либо медикаментозной терапии, у 16,3% (59 из 363) зарегистрирован подтверждённый методом контрастной венографии ТГВ, при этом только у 2,2% (8 из 363) были клинические симптомы [51]. По представленным данным нетрудно определить, что среди пациентов с ТГВ 86,5% случаев пришлось на долю «молчащих» тромбозов.

Факторы риска развития ВТЭО у пациентов, подвергающихся эндопротезированию крупных суставов или вмешательствам по поводу перелома шейки бедра, могут быть связаны как с пациентом, так и с характером операции. По данным Zhang J. с соавт. (2015), проанализировавшими 40 РКИ общей численностью 18 075 человек, среди связанных с пациентом факторов риска наибольшее значение имеют три – указания в анамнезе на предшествующие ВТЭО, варикозная болезнь вен и застойная сердечная недостаточность. Далее, по мере значимости, следуют: женский пол, старческий возраст (старше 80 лет), онкологическая патология, ожирение, а также принадлежность к темнокожей расе [250]. Среди других сопутствующих заболеваний имеют значение: ИБС, цереброваскулярные расстройства, деменция и почечная недостаточность, а также факт курения, при этом наличие сахарного диабета никак не влияет на риск развития ВТЭО [51, 150, 162, 164, 240].

Относительно хирургических факторов риска известно, что ВТЭО чаще встречаются при эндопротезировании коленного сустава по сравнению с тазобедренным и при ревизионном ЭТС по сравнению с первичной артропластикой независимо от того использовалась медикаментозная профилактика или нет [25, 51, 114, 162, 164]. Среди прочих факторов, следует также помнить о больных с различными видами генетически детерминированной тромбофилии, которая

клинически может никак не проявляться до воздействия провоцирующего фактора, таких как, хирургическое вмешательство или беременность [60, 101, 102].

Стандартная медикаментозная профилактика, включающая такие препараты как нефракционированный и низкомолекулярный гепарин, варфарин, фондапаринукс или аспирин, позволяет существенно сократить частоту ВТЭО, значительно снизить смертность и инвалидность [26, 37, 164]. Показано, что в условиях профилактики смертность от ВТЭО в течение 30 дней после операции уменьшается примерно в 3-4 раза, кроме того антикоагулянтная терапия ассоциирована с сокращением сроков пребывания больных в стационаре и снижением общей стоимости лечения [37].

Следует отметить, что данные о частоте ВТЭО на фоне медикаментозной профилактики существенно разнятся. По данным разных авторов общая частота симптоматических ВТЭО при больших ортопедических операциях варьирует в диапазоне от 0,53% до 4,7%, при этом ТГВ встречается в 0,14-2,5% случаев, на долю ТЭЛА приходится 0,07-0,43%. При этом большинство авторов подчеркивают, что высокий риск ВТЭО сохраняется, по крайней мере, в течение 39 дней после операции, а риск повторных инцидентов наиболее высок в ближайшие 3-6 месяцев после операции [79, 66, 85, 92, 114, 134, 191, 236]. В связи с этим более половины осложнений (от 57% до 84%) приходится на период после выписки из стационара [134, 236].

Имеющиеся на сегодняшний день данные о частоте бессимптомных тромбозов на фоне рекомендованной медикаментозной профилактики крайне скудны. В доступной литературе нами было найдено всего 3 работы, посвящённые ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов и содержащие сравнительные данные о бессимптомных тромбозах.

Migita K. с соавт. (2015) по результатам многоцентрового исследования, включающего сведения о 1 294 пациентах, показали, что на фоне стандартной рекомендованной антикоагулянтной терапии частота симптоматических ТГВ при эндопротезировании тазобедренного сустава составляет 12,6%, коленного – 24,3%, количество бессимптомных тромбозов было определено на уровне 12,3% и 23,3%

соответственно, при этом тотальный УЗИ скрининг выполняли всем больным на 10 сутки после операции [164]. Таким образом, на фоне медикаментозной профилактики на долю «молчащих» ТГВ пришлось примерно 50% всех инструментально диагностированных случаев.

По данным ретроспективного анализа 1 179 пациентов, представленного Dogg L.D. с соавт. (2007) и аналогичного исследования Fujita Y. с соавт. (2015), включающего 1 163 больных, было показано, что общая частота возникновения ВТЭО составляет 4,4%, при этом на долю всех ТГВ приходится 3,3% случаев, ТЭЛА – 1,7%. Частота симптоматических ТГВ, подтверждённых методом УЗИ, составляет от 0,38% до 0,75%, в то время как общая частота бессимптомных тромбозов, по данным обоих исследований, составляет 5,2-9,8% случаев. При этом доля проксимальных асимптоматических тромбозов варьирует в пределах от 1,3% до 4,5% [67, 81].

По данным Lozano M. и соавт. (2008) частота бессимптомных ТГВ при использовании ТК на фоне стандартной профилактики ВТЭО составляет 14,8%, в то время как в контрольной группе, где ТК не вводилась, а кровопотеря была существенно больше, она достигала 30,1% [146]. Представленные сведения подтверждают известные данные о том, что увеличение объёма кровопотери является независимым предиктором ВТЭО [25].

Суммируя литературные данные можно заключить, что частота бессимптомных ТГВ на фоне стандартной профилактики при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава варьирует в широких пределах и составляет от 3,5% до 50% случаев. Более того, частота тромбозов с клинической симптоматикой, в исследованиях, где был выполнен тотальный инструментальный скрининг, существенно отличается в большую сторону и может достигать 30%. Это хорошо согласуется с данными Heit J.A., представленными ещё в 2001 году, в соответствие с которыми ТГВ на фоне медикаментозной профилактики эноксапарином возникает у 15-30% больных во время пребывания в стационаре, а в течение 3 недель после выписки новые тромбозы формируются ещё у 25% пациентов. К сожалению, проследить и предсказать эмбологенность таких образований, не

представляется возможным. На сегодняшний день, в доступной литературе нет достаточных данных относительно частоты следующих за ТГВ эпизодов ТЭЛА, также, как и доказательств того, можно ли считать нефлотирующий ТГВ предиктором риска фатальной ТЭЛА [101, 215].

Таким образом, сопоставив данные литературы за 15 лет с момента опубликования данных Heit J.A. (2001) до исследования Migita K. (2015), есть веские основания предположить, что реальная частота ВТЭО за эти годы изменилась мало, значение имеет лишь их диагностика.

В этой связи следует отметить, что рутинное инструментальное обследование на сегодняшний день не является распространённой клинической практикой, более того, в соответствии с некоторыми рекомендациями, УЗИ и, тем более, контрастная венография не показаны как диагностические методы первой линии [93, 141]. Тем не менее, ориентироваться первично на показатели D-димера или клиническую симптоматику у пациентов травматолого-ортопедического профиля представляется затруднительным и малоинформативным.

D-димер, как лабораторный тест, обладает высокой чувствительностью но имеет низкую специфичность. Его повышение может быть в равной степени связано как с наличием тромбоза, так и с травмой, или ортопедической патологией. Кроме того, концентрация D-димера в крови может увеличиваться при некоторых хронических заболеваниях, а также у пациентов пожилого и старческого возраста. Что касается оценки клинических признаков тромбоза, то на фоне послеоперационного отёка и болевого синдрома у пациентов, прооперированных на нижних конечностях, симптомы ТГВ могут быть маскированными. Всё это в сочетании с низкой настороженностью медицинского персонала в отношении возможных ВТЭО предопределяет их неудовлетворительную диагностику [14, 21].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные дают основание предположить, что риск ВТЭО в ортопедической практике может быть недооценён. Это относится как к осложнениям, имеющим клиническую симптоматику, так и к бессимптомным тромбозам. В связи с чем, проведение дальнейших исследований

с целью выявления реального риска ВТЭО, равно как и определение показаний к инструментальному скринингу, представляется актуальным.

«Золотым стандартом» медикаментозной профилактики ВТЭО считаются препараты НМГ, в первую очередь – эноксапарин натрия, с ним же сравниваются все остальные антикоагулянты [100, 213]. Сегодня наиболее распространёнными препаратами для рутинной практики являются: НМГ, нефракционированный гепарин, варфарин, фондапаринукс и, у пациентов с низким риском, аспирин [14, 21, 93, 213].

Хорошо известно, что НМГ имеют лучший профиль эффективности и безопасности по сравнению с нефракционированным гепарином [213]. Фондапаринукс имеет преимущество перед эноксапарином относительно снижения частоты ТГВ, однако ассоциирован с более высоким риском кровотечений. Антагонисты витамина К (варфарин) обладают сравнимой с НМГ эффективностью, при этом сведения относительно риска кровотечений при их использовании весьма противоречивы [190, 164, 213]. Вероятно, это связано с тем, что профилактика варфарином требует строгого лабораторного контроля международного нормализованного отношения (МНО), а подбор дозы может занять немало времени. Кроме того, эффективность варфарина сильно зависит от качества питания, хорошо известно, что ряд продуктов может как усиливать антикоагулянтный эффект препарата, так и ослаблять его. Таким образом, несмотря на невысокую стоимость и преимущества перорального приёма, его использование в рутинной практике представляется крайне неудобным, в связи с чем комплаентность пациентов к терапии варфарином на амбулаторном этапе может быть невысокой.

Тем не менее, несмотря на имеющиеся различия, все рутинно применяемые препараты в сочетании с рекомендованными мерами механической профилактики не имеют различий в отношении частоты смертельных исходов от ТЭЛА [164, 190, 214, 215].

Представляется важным отметить, что при наличии широкого выбора препаратов и доказательной базы, представленной в общепризнанных



рекомендациях по профилактике и лечению ВТЭО, уровень рутинно проводимой профилактики на сегодняшний день нельзя признать удовлетворительным. Об этом свидетельствуют результаты масштабного международного исследования ENDORSE, проведённого в 2007 году и охватывающего 32 страны мира, включая Россию, а также проведённого в скором времени российского проекта «Территория безопасности от венозных тромбозмболических осложнений», который только подтвердил печальную статистику [9, 20, 61].

Одной из распространённых проблем, по результатам этих двух проектов и ряда других исследований, стало несоблюдение рекомендованных сроков профилактики ВТЭО даже в условиях стационара, в то время как амбулаторная терапия и вовсе остаётся за пределами внимания как практикующих врачей, так и исследователей [80, 236]. Несмотря на то, что в последнее время этой проблеме стало уделяться больше внимания, до сих пор имеется существенный разрыв между общепризнанными рекомендациями и реальной клинической практикой, включая качество и длительность профилактики ВТЭО после выписки из стационара [35, 66, 191, 196, 221].

Необходимость соблюдения адекватных сроков профилактики подтверждена рядом исследований последних лет. Показано, что продлённая профилактика от 14 до 35 дней после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов ассоциирована со снижением общего риска ВТЭО, в том числе частоты бессимптомных ТГВ и случаев ТЭЛА при низком риске геморрагических осложнений. При этом наиболее часто назначаемым препаратом для продлённой профилактики до недавнего времени по-прежнему оставались эноксапарин, антиагреганты или варфарин [216, 239].

В большом ретроспективном исследовании, представленном Degili Esposti L. с соавт. (2013), на основании анализа записей 10 389 пациентов было показано, что после выписки из стационара 37,9% больных продолжили профилактику эноксапарином, 36,1% – нефракционированным гепарином, 6,3% – получали препараты, подавляющие активность тромбоцитов, 2,7% – антагонисты витамина К, 1,3% – фондапаринукс; комбинация различных препаратов была назначена 1,8%

больных и 13,9% пациентов остались без медикаментозной терапии [65]. COMPLAINTность пациентов к терапии эноксапарином была изучена Rübenaeker S. с соавт. в исследовании COMFORT (2013). Было показано, что 73% пациентов признали инъекционную форму НМГ как не вызывающую особых проблем, указав при этом наиболее важным аспектом приём самого препарата [202].

Таким образом, одной из основных причин неудовлетворительной профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе может быть низкая COMPLAINTность больных к антикоагулянтной терапии ввиду неудобства приёма инъекционных форм НМГ, процедуры подбора оптимальной дозы варфарина и необходимости в лабораторном контроле. Появление нового поколения пероральных антикоагулянтов, таких как ривароксабан и дабигатрана этексилат, доступных к применению в России с 2010 года, потенциально может улучшить ситуацию с профилактикой ВТЭО в ортопедии [73].

Ривароксабан является прямым высокоселективным ингибитором Ха-фактора, в то время как дабигатран представляет собой прямой ингибитор Па-фактора, эффективно нейтрализующий его как в кровотоке, так и в уже сформированном тромбе. Оба препарата были зарегистрированы для профилактики ВТЭО, а с 2014 года показаны и для лечения острых тромбозов.

Несмотря на разный механизм действия, оба препарата обладают рядом преимуществ в сравнении с другими антикоагулянтами, к которым относятся: пероральный путь и независимость от приёма пищи, фиксированная доза, достаточная терапевтическая широта и отсутствие необходимости в лабораторном контроле, что в сочетании с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности, представляет оптимальные возможности для их использования как в стационаре, так и на амбулаторном этапе [91, 132, 148, 221].

В клинических испытаниях III фазы (RECORD I-IV) ривароксабан показал лучшую эффективность по сравнению с различными схемами эноксапарина в отношении уменьшения симптоматических ВТЭО и общей смертности от всех причин при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, при этом частота кровотечений была больше, но статистически значимо не отличалась от

группы эноксапарина [133, 137]. Дальнейшие постклинические испытания IV фазы подтвердили эффективность и безопасность использования ривароксабана в рутинной практике в общей (неселектированной) популяции пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Так, результаты многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования XAMOS, включающего сведения из 252 центров и 37 стран мира, общей численностью 17 701 пациент, показали хорошую сопоставимость с результатами клинических испытаний RECORD I-IV [224]. В аналогичном российском исследовании «СОПРАНО», в котором приняли участие 2281 пациент из 53 центров, были продемонстрированы схожие с XAMOS и RECORD I-IV результаты [6]. А в ретроспективном анализе Long A. с соавт. (2014), включающем сведения о 1325 пациентах с переломами нижних конечностей, была подтверждена эффективность и безопасность ривароксабана для профилактики ВТЭО у больных травматологического профиля [145].

Дабигатрана этексилат в серии клинических испытаний III фазы продемонстрировал сравнимую эффективность со стандартной – 40 мг в сутки – схемой приёма эноксапарина в отношении профилактики ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, без увеличения риска кровотечений [71, 72]. Дальнейшие клинические исследования показали преимущество дабигатрана над эноксапарином в отношении уменьшения количества проксимальных тромбозов и частоты нефатальной ТЭЛА, а также снижения общей смертности от ВТЭО при артропластике тазобедренного сустава [70]. В серии клинических исследований RE-COVER I-II оценивалась эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению с варфарином при лечении острых тромбозов, в том числе изучался риск повторных инцидентов ВТЭО. Было показано, что дабигатран обладает такой же эффективностью как варфарин при лечении острых тромбозов, но имеет преимущество в снижении повторных инцидентов ВТЭО и лучший профиль безопасности, продемонстрировав при длительном приёме меньшую частоту геморрагических осложнений [206, 207].

Таким образом, современные антикоагулянты ривароксабан и дабигатран показали лучшие результаты относительно профилактики и лечения ВТЭО в сравнении с классической терапией НМГ или варфарином, без увеличения риска кровотечений и других осложнений [214]. Кроме того, в некоторых исследованиях продемонстрированы также и лучшие фармакоэкономические показатели при использовании новых пероральных антикоагулянтов в повседневной клинической практике [5, 47, 174].

Несмотря на улучшенный фармакологический профиль, а также очевидные преимущества относительно способа введения, режима дозирования и потребности в лабораторном контроле, возможности новых пероральных антикоагулянтов могут быть не так широки в связи с некоторыми ограничениями, малым опытом использования, отсутствием специфического антидота и недостаточным количеством доказательств относительно отдельных аспектов безопасности [125, 148].

Так, в отличие от НМГ, ривароксабан и дабигатран не могут быть использованы для предоперационной профилактики, а их применение на фоне центральной нейроаксиальной блокады, особенно в условиях продлённой эпидуральной анальгезии, связаны с риском развития спинальной (эпидуральной) гематомы. Временной промежуток от момента приёма препаратов до возможности выполнить спинальную пункцию или произвести манипуляции с эпидуральным катетером должен составлять как минимум два периода полувыведения, что составляет для ривароксабана 18-26 часов, а для дабигатрана около 34 часов, при этом следующая доза может быть введена только при уверенности хорошего гемостаза [40, 125, 201]. В случаях травматичной пункции приём препаратов должен быть отложен как минимум на сутки [129].

Первый приём препарата после операции может быть осуществлён только после наступления удовлетворительного гемостаза, для ривароксабана этот промежуток составляет 6-8 часов после операции, а для дабигатрана рекомендована половина от стандартной дозы 220 мг через 2 часа после операции, либо стандартная доза, начиная с 1 суток после операции. Однако в условиях

продолжающегося костного кровотечения в ближайшие часы после операции, определить время наступления удовлетворительного гемостаза бывает затруднительно, особенно если рана ушита без установки дренажной системы. Кроме того, у пациентов после общей анестезии или находящихся в условиях интенсивной терапии пероральный приём препарата может быть просто невозможен.

В этой связи, разработка новых схем периоперационной профилактики ВТЭО, последовательно включающих НМГ и современные пероральные антикоагулянты нового поколения, представляется актуальной. На момент планирования и выполнения данной диссертационной работы нами не было найдено в доступной литературе ни одного исследования, посвящённого этой тематике. В последующем мы обнаружили только одну работу Wurnig С. с соавт. (ноябрь 2015), в которой авторы оценили эффективность и безопасность схемы профилактики, последовательно сочетающей эноксапарин с дабигатраном у пациентов при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава [244].

Неизученным также представляется вопрос прямого сравнения новых пероральных антикоагулянтов. На сегодняшний день в литературе имеются немногочисленные данные обобщённых анализов непрямого, через эноксапарин сравнения дабигатрана, ривароксабана и, совсем недавно зарегистрированного в России, апиксабана (также, как ривароксабан – прямой ингибитор Ха-фактора; 2013). Было показано, что в сравнении с эноксапарином, наибольшей эффективностью обладает ривароксабан, далее следуют апиксабан и дабигатран. Наряду с более высокой эффективностью ривароксабан продемонстрировал и большую тенденцию к кровотечениям по сравнению с апиксабаном или дабигатраном, однако все эти различия между препаратами относительно эноксапарина были незначительными [27, 74, 87, 110, 172, 214]. Возможно, что недостаток сравнительной информации о новых антикоагулянтах в сочетании с пока ещё небольшим опытом практического применения является основной причиной консерватизма в назначении стандартной антикоагулянтной терапии и

поиска новых путей дозирования «старых» препаратов, как продемонстрировано в исследовании Cho S.E. с соавт. (2015) на примере варфарина [55, 58].

И наконец, в литературе нами не было найдено сведений об эффективности и безопасности сочетания новых препаратов с уже рутинно используемой в ортопедии ТК, в то время как её применение на фоне стандартных антикоагулянтов изучено достаточно.

Таким образом, несмотря на высокий потенциал, возможности новых пероральных антикоагулянтов ривароксабана и дабигатрана в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава определены недостаточно, а их использование в сочетании с НМГ и различными схемами ТК остаётся неизученным. В связи с чем проведение такого исследования является актуальным и своевременным.

В завершение, представляется важным обратить внимание на уязвимость системы гемостаза при ортопедических операциях. Действительно кровопотеря, обусловленная характером костного кровотечения, соседствует с высоким риском ВТЭО, что предопределяет возможность одновременного использования препаратов, разнонаправленно влияющих на механизмы гемокоагуляции и фибринолиза. Терапия антикоагулянтами, призванная снизить риск тромбоосложнений, реализуется наравне с фармакологическим гемостазом, имеющим целью минимизировать кровопотерю и уменьшить потребность в переливании донорской крови. Однако вопрос о целесообразности подобного сочетания остается открытым для обсуждения, так как одновременное использование этих препаратов может повлиять на типичную реакцию системы гемостаза в ответ на хирургическую травму и непропорционально изменить вероятность развития как геморрагических осложнений, так и ВТЭО [198]. Очевидно, что любое из этих осложнений может нести фатальный риск. В исследовании Guijarro с соавт. на основании анализа сведений о 89 806 пациентов, были определены предикторы летальных исходов при эндопротезировании крупных суставов. Было показано, что ТЭЛА, ТГВ и кровотечение в равной

степени являются основными причинами смертности при ЭКС, в то время как при ЭТС – только ТЭЛА и кровотечение [92].

Таким образом, представляется актуальным изучение состояния системы гемостаза на фоне различных схем медикаментозной профилактики ВТЭО и фармакологических методов уменьшения кровопотери.

#### **1.4 Анестезиологическое обеспечение операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов**

Регионарная анестезия традиционно широко применяется в ортопедической практике. Согласно объединённому регистру «GLORY» регионарные методы обезболивания используются для обеспечения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов в 58% и 64% случаев соответственно [233]. Несколько реже регионарная анестезия применяется в США, на её долю приходится 38,5% анестезий при замене тазобедренного сустава и 44,7% при артропластике коленного сустава. Распространённость регионарной анестезии варьирует в зависимости от географического положения и превалирует в западных штатах, где её доля достигает 49% [234]. Во Франции, по данным национального обзора анестезиологической практики, доля регионарных методов обезболивания при ортопедических операциях достигла к 2007 году 58% [44, 82].

Широкое распространение регионарная анестезия получила в конце прошлого столетия, чему способствовал известный обзор, опубликованный Antony Rodgers с соавт. в 2000 году [200]. Примечательно, что среди 9559 пациентов, включённых в анализ, более трети, а именно 3617 больных, были ортопедического профиля. Результаты мета-анализа показали, что у пациентов, оперированных в условиях ЦНАБ, смертность снижалась на одну треть наряду с уменьшением количества осложнений, таких как: ТГВ, ТЭЛА, пневмония, депрессия дыхания, инфаркт миокарда и почечная недостаточность. Кроме того, в исследовании продемонстрировано существенное снижение кровопотери и потребности в переливании донорской крови при использовании регионарной анестезии. Следует заметить, что среди всех пациентов, включённых в анализ, наибольшая смертность

пришлась на ортопедических больных. Все летальные исходы, за исключением одного случая, были зарегистрированы после выписки из стационара в период между 1 и 6 месяцем после операции, а основными причинами смертности стали ТЭЛА и инфаркт миокарда.

Принимая во внимание глубину поиска – 1971-1996 годы, отсутствие на тот период времени устойчивой практики медикаментозной профилактики ТЭЛА и ограниченной доступности НМГ, а также методов консервативного гемостаза, становится очевидным, что снижение смертности и осложнений происходило в основном, за счёт снижения кровопотери и частоты ВТЭО вследствие физиологических эффектов ЦНАБ.

Внедрение в повседневную клиническую практику НМГ для профилактики ВТЭО, широкое распространение методов аутодонорства, а, в последующем, и фармакологического гемостаза, появление нового поколения анестетиков и расширение возможностей периоперационного мониторинга привели к существенному изменению анестезиологической практики в ортопедической хирургии на рубеже XX-XXI веков, что повлияло на структуру осложнений как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде. Повышение безопасности анестезиологического обеспечения во всех областях хирургии постепенно нивелировало различия в рисках развития серьёзных осложнений и смертности между регионарными видами обезболивания и общей анестезией.

В 3-х мета-анализах, представленных в первом десятилетии XXI века Urwin S.C. с соавт. (2000), Mauremann W.J. с соавт. (2006) и Hu S. с соавт. (2009), сравнивалась безопасность общей и регионарной анестезии у пациентов, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава или операции по поводу перелома бедра. Только в одном исследовании Urwin S.C. с соавт. (2000) были представлены сведения о снижении летальности в течение 1-го месяца после операции у пациентов, оперированных в условиях ЦНАБ, в то время как отсроченная летальность (через 3, 6 и 12 месяцев) не зависела от вида анестезии. Не было найдено различий по частоте таких осложнений как ИМ и застойная сердечная недостаточность, острые нарушения мозгового



кровообращения, пневмония (включая случаи аспирационной пневмонии), почечная недостаточность, послеоперационный психоз, а также случаи тошноты. Суммируя полученные данные, авторы заключили о несущественных различиях между общей и регионарной анестезией [228].

Наряду с этим, во всех представленных обзорах зафиксировано снижение случаев ТГВ и фатальной ТЭЛА на фоне регионарной анестезии, при этом в исследовании Mauremann W.J. с соавт. (2006) приведены сведения о том, что медикаментозная профилактика ВТЭО не проводилась у подавляющего большинства пациентов. В то же время снижение объёма кровопотери и потребности в гемотрансфузии при использовании ЦНАБ отмечено только в двух из представленных работ [106, 154].

Показательным является мета-анализ O'Hara D. с соавт. (2000), в котором оценивалась безопасность общей и регионарной (ЦНАБ) анестезии у 9425 пациентов пожилого и старческого возраста, которым были выполнены различные операции по поводу перелома шейки бедра, в том числе эндопротезирование. Авторы отмечают, что несмотря на прогрессивное уменьшение количества общих анестезий в период с 1981 по 1994 годы, безопасность обоих методов можно считать сравнимой. Так, не было найдено статистически значимых отличий по частоте периоперационной летальности (на 7 сутки и через 1 месяц после операции), риску развития ИМ, декомпенсации сердечной недостаточности, пневмонии, а также по изменению ментального статуса. Однако следует отметить, что исходно, пациенты, получившие регионарную анестезию, были старше по возрасту и имели более отягощённый коморбидный фон по сравнению с пациентами, прооперированными в условиях общей анестезии [175].

Таким образом, накопленных в течение первого десятилетия XXI века сравнительных данных о регионарной и общей анестезии было недостаточно, чтобы подтвердить или опровергнуть преимущества одного метода над другим у пациентов в некардиальной хирургии [188]. Это нашло отражение и в обзорах, посвящённых анестезиологической практике и технике послеоперационной анальгезии у пациентов ортопедического профиля, которые были представлены

Bonnet F., Marret E (2005), Parker M.J. с соавт. (2004) и Macfarlane A.J.R. (2009). Только в одном из них содержатся сведения о снижении летальности в ближайшие 1-2 месяца после операции у пациентов, прооперированных в условиях регионарной анестезии [183]. Наряду с этим, ни в одном из обзоров не было найдено статистически значимых отличий по частоте смертельных исходов в отсроченном периоде, а также риске развития сердечно-сосудистых, дыхательных, инфекционных осложнений и когнитивных расстройств [34, 43, 147, 153, 169, 183, 223, 242]. Более того, было показано, что ЦНАБ сопровождается снижением частоты ТГВ и ТЭЛА лишь у пациентов, которым не проводилась медикаментозная профилактика ВТЭО, в то время как различий в объёме интраоперационной кровопотери и потребности в переливании донорской крови ни в одном из обзоров продемонстрировано не было.

Однако, несмотря на сопоставимую безопасность, авторы всё-таки отметили некоторые преимущества регионарных методов обезболивания и возможность обеспечить преемственность анестезии и послеоперационной аналгезии [43, 147, 183]. Было показано, что даже однократная спинальная или эпидуральная анестезия позволяют обеспечить адекватное обезболивание в ближайшем послеоперационном периоде и сократить потребность в назначении наркотических анальгетиков. Пролонгированные методы, такие как ПЭА или продлённый периферический блок (ППБ), по сравнению с использованием системных опиоидов оказались более эффективны не только в отношении купирования болевого синдрома, но и в отношении облегчения последующей реабилитации и ранней активизации пациентов, что в конечном итоге способствовало улучшению результатов хирургического лечения [43, 56, 147, 168, 183].

Следует отметить, что адекватное анестезиологическое обеспечение и качественное послеоперационное обезболивание крайне важны для пациентов ортопедического профиля, большинство из которых имеют хронический болевой синдром и связанные с ним психоэмоциональные расстройства. Именно болевой синдром и безуспешность консервативной терапии являются основной причиной обращения за хирургической помощью. Хорошо известно, что длительная

ноцицептивная импульсация сопровождается снижением порога болевой чувствительности, формирует устойчивый очаг возбуждения в таламических структурах и в сочетании с эмоциональной окраской формирует, так называемое, «болевое поведение», которое впоследствии нередко сопровождается развитием тревожно-депрессивных расстройств [156, 249]. По данным ряда авторов, клинически выраженной депрессией страдает от 12% до 16% больных, подвергающихся эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов, а в периоперационном периоде доля пациентов с тревожно-депрессивными состояниями может достигать 25-50% [171, 179]. Известно, что депрессия является основным предиктором риска развития интенсивного болевого синдрома в послеоперационном периоде, устойчивого к высоким дозам системно назначаемых опиоидных анальгетиков [64, 104]. Кроме того, в ряде работ показано, что боль, тревога и депрессия влияют на отсроченные результаты лечения и являются основными факторами, влияющими на длительность пребывания пациента в стационаре, на восстановление в течение 6 месяцев после операции и дальнейшее качество жизни после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [156, 158, 232]. В этой связи возможности регионарных методов анестезии, особенно продлённых методик, обеспечивающих преемственность интра- и послеоперационной анальгезии, таких как ППБ или ПЭА, представляются наиболее оптимальными, однако работ, посвящённых сравнению различных вариантов анестезии и послеоперационного обезбоживания с позиции психоэмоционального статуса у пациентов ортопедического профиля, нами не найдено, в связи с чем проведение такого исследования представляется актуальным.

Обращаясь к литературным данным первой декады XXI века, можно отметить, что лидирующую позицию среди регионарных методов в это время занимает центральная нейроаксиальная блокада: спинальная, эпидуральная или комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, при этом продлённая эпидуральная анальгезия (ПЭА) является одним из наиболее востребованных методов послеоперационного обезбоживания [233].

Многочисленные исследования, посвящённые оценке эффективности и безопасности ПЭА, в том числе в ортопедической хирургии, подтвердили её преимущества. Уменьшение потребности в системном использовании наркотических анальгетиков способствовало снижению осложнений, связанных с их использованием, таких как: избыточная седация, депрессия дыхания, послеоперационный парез кишечника, тошнота и рвота. В целом, использование ПЭА позволило значительно сократить частоту послеоперационных осложнений, в первую очередь, со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы, что возможно и стало основной причиной снижения 30-дневной летальности у пациентов при использовании регионарных методов анестезии [56, 168]. Всё это способствовало широкому распространению техники катетеризации эпидурального пространства и её использованию в различных методиках.

Тем не менее, несмотря на очевидные преимущества, популярность и широкое распространение в клинической практике, эта техника также, как и другие варианты ЦНАБ, имеет ряд недостатков, а их безопасность может быть лимитирована по ряду причин.

Одно из наиболее опасных осложнений – это развитие спинальной (эпидуральной) гематомы, риск которой увеличивается с возрастом на фоне рутинной тромбопрофилактики и частого приема препаратов, снижающих активность тромбоцитов, в том числе НПВП [45]. В связи с чем, использование антикоагулянтов, без которых на сегодняшний день немыслима ортопедическая хирургия, имеет жёсткие временные ограничения, а безопасность ПЭА на фоне пероральных антикоагулянтов нового поколения пока ещё не изучена [45]. Длительность ПЭА напрямую ассоциирована с риском инфицирования эпидурального катетера. Задержка мочеиспускания особенно на фоне дополнительного введения опиоидов в интратекальное или эпидуральное пространство ведёт к увеличению количества катетеризаций мочевого пузыря и увеличивает риск глубокой перипротезной инфекции при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов [75, 89]. Кроме того, такие побочные эффекты как гипотензия, зуд при введении наркотических анальгетиков, а также

низкая управляемость в отношении степени выраженности моторной блокады, заставили искать альтернативные возможности для оптимизации анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов [45, 56, 111, 128, 147].

В связи с этим, все чаще предпочтения специалистов фокусируются на периферической блокаде отдельных нервов или сплетений [147, 203]. Наиболее быстрое и широкое распространение периферическая блокада получила во Франции. По данным опроса практикующих врачей, к 2007 году доля периферических блокад во Франции при обеспечении ортопедических операций достигла 58%, а на сочетанные методы, когда общее обезболивание дополняется блокадой нервных стволов, пришлось 44% всех анестезий. По данным того же опроса периферическая блокада с последующей продлённой анальгезией была использована для обеспечения 25% выполняемых вмешательств, при этом периферический блок был основным компонентом в структуре мультимодального обезболивания в течение 24-72 часов после операции. Было показано, что использование изолированной периферической блокады в отличие от сочетанной анестезии облегчает наблюдение за пациентами в палате пробуждения, существенно снижает нагрузку на медперсонал, что имеет положительные экономические последствия [82]. Однако последующий опрос, проведённый в 2008 году показал, что соотношение сочетанной анестезии к изолированному периферическому блоку растёт, при этом наиболее распространённой методикой при эндопротезировании коленного сустава стала блокада бедренного нерва в сочетании наркозом, на долю которой пришлось уже 54% всех выполняемых анестезий [44].

В большом проспективном многоцентровом исследовании, проведённом во Франции Cardevilla X. с соавт. (2005), была оценена эффективность и безопасность продлённой периферической блокады у 1416 пациентов после ортопедических операций. Примечательно, что у 73,6% больных периферический блок сочетался с общей анестезией при обеспечении операции, а затем использовался как метод продлённой анальгезии. Эффективность послеоперационного обезболивания

составила, по данным авторов, 96,3%, при этом неврологические осложнения в виде поражения нервных стволов зарегистрированы всего в 0,21% случаев и разрешились в период от 36 часов до 10 недель после операции. Колонизация катетера была выявлена в 28,7% случаев, при этом только 3% пациентов имели признаки местного воспаления. Авторы определили факторы риска возможных осложнений. Было показано, что неврологические осложнения связаны с молодым возрастом (меньше 40 лет) и использованием бупивакаина, в то время как риск инфекционных осложнений чаще встречается у мужчин и зависит от длительности нахождения катетера (более 48 часов), а также в случаях, если не применялась профилактика антибиотиком. В целом, результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность продлённой периферической блокады как компонента анестезии и послеоперационной аналгезии [50].

Представленный мета-анализ Fowler S.J. с соавт. (2008), посвященный сравнительной оценке эпидуральной аналгезии и периферической блокады при эндопротезировании коленного сустава, хорошо согласуясь с результатами многоцентрового исследования Cardevilla X. с соавт., подтвердил преимущество периферической блокады над эпидуральной аналгезией. Было показано, что оба метода имеют одинаковую эффективность в отношении послеоперационного обезболивания и потребности в системном назначении опиоидных аналгетиков, в одинаковой степени облегчают последующую реабилитацию и не различаются по частоте возникновения послеоперационной тошноты и рвоты. Однако эпидуральная аналгезия ассоциирована с высоким риском развития гипотензии и задержкой мочеиспускания. В целом, пациенты были больше удовлетворены периферической блокадой по сравнению с эпидуральной аналгезией. Обобщив полученные данные, авторы продемонстрировали лучший профиль эффективности и безопасности для периферической блокады по сравнению с эпидуральной аналгезией [78]. Аналогичные результаты, полученные при анализе 28 РКИ общей численностью 1538 пациентов, были представлены в упомянутом выше обзоре Macfarlane A.J.R. с соавт. и ряде других исследований [53, 147, 246].

Интерес представляют также 2 исследования, посвященных редкой и малоисследованной теме, результаты которых могут служить дополнительным обоснованием преимуществ периферической блокады. В исследованиях Martin F. с соавт. (2008) и Bagry H. с соавт. (2008) показали противовоспалительный эффект как однократной, так и продлённой периферической блокады. На основании анализа ряда цитокинов, С-реактивного протеина и некоторых других маркеров воспалительной реакции, авторы продемонстрировали минимизацию местной и системной воспалительной реакции в условиях блокады бедренного и/или седалищного нервов [36, 152].

Наряду с этим, представляется целесообразным отметить, что риск повреждения нервных стволов одинаков как для центральной, так и для периферической нейроаксиальной блокады, что было наглядно продемонстрировано в когортном исследовании Jacob A.K. с соавт. (2011), охватывающем почти 13 000 пациентов, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, а длительность наблюдения за когортой составила 20 лет. Было показано, что независимо от типа нейроаксиальной блокады факторами риска при повреждении нервов являются: молодой возраст, женский пол, длительность операции (более 30 минут) и задний хирургический доступ по сравнению с передним. Более того, было показано, что ни ЦНАБ, ни периферический блок не увеличивают риск повреждения нервов по сравнению с общей анестезией [113].

Показательно, что в течение последних 5 лет дискуссия относительно преимуществ и недостатков общей или регионарной анестезии продолжается, интерес к ней остаётся крайне высокий, а имеющиеся в литературе данные по-прежнему противоречивы. В проспективном исследовании Parker M.J., Griffiths R. (2015) и обзоре Basques V.A. с соавт. (2015) общей численностью 9842 пациентов, сведения о которых были извлечены из хирургического регистра США, не было найдено убедительных данных о преимуществах спинальной или общей анестезии [38, 182]. В то же время в обзорах Liu J. с соавт. (2013), включающих сведения о 16 555 пациентах, также полученных из национального хирургического регистра

США и Fields A.C. с соавт. (2015), проанализировавших данные о 6133 пациентах, полученных из того же источника, сообщается о преимуществах СМА над общей анестезией относительно снижения ближайших осложнений, инфекционных осложнений и 30-дневной летальности [76, 143]. Аналогичные результаты представил Rörping D.M. с соавт. в популяции 9044 пациентов [189].

Примечательно, что во всех этих работах спинальная анестезия и общая анестезия рассматривались изолированно, в то время, как тенденция последних лет всё больше сдвигается в пользу сочетанных и комбинированных видов анестезии, а границы между отдельными видами (типами) анестезии постепенно стираются. В связи с чем, представляется целесообразным рассмотреть концепцию анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания в едином поле с позиции многокомпонентности, когда общие, регионарные или местные методы обезболивания рассматриваются ни как отдельные виды (типы) анестезии, а как компоненты анестезиологической защиты, которые можно использовать как в изолированном виде, так и многовариантно сочетать или комбинировать, максимально используя преимущества каждого метода и адаптируя их возможности под конкретного пациента, особенности предстоящего оперативного вмешательства и потребности послеоперационного периода. Представляется логичным, что именно такой подход позволит наилучшим образом оптимизировать тактику ведения пациентов, обеспечить преемственность анестезии и послеоперационного обезболивания, уменьшить количество ближайших и отсроченных осложнений, повысить безопасность периоперационного периода и, в конечном итоге, улучшить результаты лечения и дальнейшее качество жизни пациентов.

Впервые о многовариантности современных методов анестезии и необходимости использовать возможности каждого из них применительно к конкретному пациенту и потребностям послеоперационного периода упоминается в обзоре Anastase D.M. с соавт. (2014), посвящённого анализу различных методов обезболивания после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Авторы не смогли выделить какой-либо метод, как наиболее оптимальный, однако



подробно, с позиции доказательной медицины, проанализировали преимущества и недостатки каждого из них [32].

В пользу целесообразности этого подхода свидетельствуют также некоторые работы последних 2-3 лет. Так современная методика общей анестезии в подавляющем большинстве случаев подразумевает использование короткодействующих, мощных опиоидных анальгетиков (ремифентанил, в России – фентанил) и ингаляционных или внутривенных гипнотических препаратов. Однако использование высоких доз опиоидов для обеспечения достаточного анальгетического эффекта, особенно при длительных и травматичных вмешательствах, оборачивается послеоперационной гипералгезией и повышенной потребностью в системном назначении наркотических препаратов со всеми сопутствующими им нежелательными эффектами [77]. В то время как использование регионарных методов обезболивания и/или местной анестезии в качестве основного анальгетического компонента, в сочетании с наркозом или седацией для обеспечения медикаментозного сна и психоэмоционального комфорта пациента, позволит снизить потребность в системном использовании опиоидов как во время операции, так и в послеоперационном периоде, уменьшив таким образом потенциальный риск ближайших осложнений [111].

Можно констатировать, что именно с позиции многокомпонентной анестезиологической защиты различные варианты ЦНАБ переживают свой ренессанс в течение последних 3 лет, как в общей, так и в ортопедической хирургии. В обзоре Stundner O. с соавт. (2012) сравниваются различные варианты анестезиологического обеспечения при отличающемся повышенной травматичностью билатеральном эндопротезировании коленного сустава. В отличие от обзоров последних 15 лет, группа сочетанной анестезии (общая анестезия и нейроаксиальная блокада) была выделена отдельно и равноправно рассматривается наравне с общей анестезией и изолированной ЦНАБ. Авторами продемонстрировано, что пациенты, оперированные в условиях ЦНАБ или сочетанной анестезии, имели тенденцию к сокращению частоты

послеоперационных осложнений, при этом потребность в гемотрансфузии была статистически значимо меньше по сравнению с группой общей анестезии [218].

Обзор Guay J. с соавт. (2014) включал анализ исследований из разных областей хирургии, в нём также отдельно рассмотрена подгруппа больных с сочетанной анестезией (общая анестезия + различные варианты ЦНАБ). Было показано, что изолированная ЦНАБ ассоциирована со снижением 30-дневной летальности по сравнению с общей или сочетанной анестезией, в то время как сочетанная анестезия и ЦНАБ имеют преимущества в отношении уменьшения частоты пневмонии по сравнению с общей анестезией. При этом риск развития ИМ статистически значимо не различался между всеми исследуемыми группами [90].

Однако самое масштабное исследование на сегодняшний день, включающее почти 400 000 пациентов, которым было выполнено первичное эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов, представлено Memtsoudis S.G. с соавт. (2013). Также пациенты, оперированные в условиях сочетанной анестезии (общая анестезия + ЦНАБ), были выделены в отдельную группу. Результаты анализа продемонстрировали лучший профиль эффективности и безопасности, а также снижение 30-дневной летальности для сочетанной анестезии и ЦНАБ по сравнению с общей анестезией [163]. Следует отметить, что авторы всех обзоров подчёркивают необходимость дальнейших исследований в этой области, в том числе для объяснения возможных механизмов полученных результатов. В связи с чем изучение возможностей различных вариантов регионарных методов обезболивания как компонента анестезиологической защиты, а также аспектов их применения в различных областях хирургии представляется актуальным.

Следует отметить, что на сегодняшний день в доступной литературе практически нет работ, посвященных этой тематике, в том числе в ортопедической хирургии. Нами найдена единственная работа, которую можно рассматривать в рамках концепции многокомпонентной анестезиологической защиты, представленная Christensen K.P. с соавт. (2015) в которой ретроспективно оценивается влияние анестезиологической техники на эффективность

обезболивания в послеоперационном периоде у 622 пациентов, оперированных по поводу перелома лодыжек. Представляет интерес, что авторы сравнили 4 варианта анестезиологической техники: общую анестезию, общую анестезию в сочетании с периферическим блоком, спинальную анестезию и спинальную анестезию в комбинации с периферическим блоком. Было показано, что сочетанные, комбинированные и изолированно используемые методы регионарного обезболивания ассоциированы со снижением потребности в наркотических анальгетиках в послеоперационном периоде и лучшими результатами по сравнению с изолированной общей анестезией [57]. Также представляет интерес обзор Chan E.Y. с соавт. (2014), в котором проанализированы возможности различных вариантов послеоперационного обезболивания у пациентов после тотальной артропластики коленного сустава, где среди прочих оценивалась эффективность изолированной блокады бедренного нерва, её комбинации с анестезией седалищного нерва, эпидуральной анальгезии, а также варианты однократного блока или продлённых методов обезболивания. Было показано, что в независимости от использования системных опиоидов периферическая блокада бедренного нерва показала лучшую эффективность, при этом продлённые методики продемонстрировали преимущество над однократной анестезией. Наряду с этим ПЭА была сравнима блокадой бедренного нерва по анальгетическому эффекту [52].

Таким образом, принимая во внимание повышенное внимание специалистов к вопросам общей и регионарной анестезии, изменению структуры анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания в пользу сочетанных и комбинированных методик в течение последних 5 лет, небольшому количеству работ, посвящённых оценке многокомпонентных вариантов анестезиологической защиты и отсутствию проспективных исследований в этой области, представляется актуальным проведение дальнейших исследований с целью определения возможностей различных видов обезболивания и повышения безопасности периоперационного периода у пациентов ортопедического профиля.

## Резюме

Современные реконструктивно-пластические операции в ортопедии позволяют эффективно восстановить нарушенные функции опорно-двигательного аппарата и заметно улучшить качество жизни пациентов. Среди них эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов является наиболее распространённой и востребованной хирургической технологией во всём мире.

Эти вмешательства имеют ряд особенностей, определяющих риск развития ближайших и отсроченных осложнений, что диктует повышенные требования к обеспечению безопасности периоперационного периода. Факторы риска могут быть связаны непосредственно с операцией, пациентом или этиологией основного заболевания.

Хирургической особенностью этих операций является костное кровотечение, в то же время в послеоперационном периоде доминируют тромбоэмболические осложнения. Среди клинических характеристик следует отметить наличие у большинства пациентов хронического болевого синдрома и связанных с ним психоэмоциональных расстройств. При этом популяция больных, подвергающихся эндопротезированию, отличается гетерогенностью демографической и этиологической структуры, а сами операции различаются объемом вмешательства и степенью травматичности.

Таким образом, обеспечение безопасности периоперационного периода представляется важной проблемой, от решения которой зависит конечный результат хирургического лечения и дальнейшая социальная реабилитация пациентов.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Нулевая гипотеза

Нулевая гипотеза основана на следующих предположениях:

1. Транексамовая кислота, её доза и режим введения не влияют на объём кровопотери и течение воспалительной реакции.
2. Пероральные антикоагулянты нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО одинаково эффективны и безопасны по сравнению с классической терапией эноксапаринем натрия.
3. Рутинное использование транексамовой кислоты в сочетании с различными схемами антикоагулянтной терапии не изменяет типичную реакцию системы гемостаза на операционную травму и кровопотерю и не сопровождается дополнительным риском ВТЭО.
4. Вид анестезиологической защиты не влияет на течение периоперационного периода, качество послеоперационного обезболивания и психоэмоциональный статус пациентов при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.

#### 2.2 Общие сведения

Объектом исследования стали пациенты (750 человек) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, которым была выполнена операция тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Работа проводилась на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» в период с 2010 по 2015 годы.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 14 от 30.03.2012 года). У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в научной программе. Ретроспективные данные были

обработаны в соответствии с законом «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006 г. с изменениями от 01.09.2015 г.

Все 750 пациентов были оперированы на базе ортопедического отделения №1, анестезиологическая защита и этап послеоперационной интенсивной терапии обеспечен отделением анестезиологии-реанимации. Комплекс клинико-биохимических, гемостазиологических и иммунологических анализов выполнен в клинико-биохимической лаборатории института, ультразвуковая доплерография – в отделении лучевой диагностики.

### 2.3 Структура работы

Работа представлена ретроспективным анализом (396 пациентов), проспективной частью (354 пациента) и дополнена данными многоцентрового проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений», в котором институт принимал участие как один из центров. Общая структура работы представлена на рисунке 2.1.

Ретроспективный анализ данных (396 пациента)	Проспективные исследования (354 пациента)	Многоцентровой проект
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выборка 1Р (n = 90)</li> <li>• Выборка 2Р (n = 169)</li> <li>• Выборка 3Р (n = 71)</li> <li>• Выборка 4Р (n = 66)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выборка 1П (n = 135)</li> <li>• Выборка 2П (n = 119)</li> <li>• Выборка 3П (n = 100)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выборка УНИИТО (1394 пациента) в сравнении с общероссийскими данными</li> </ul>

*Буквой Р обозначены ретроспективные выборки, буквой П – проспективные*

Рисунок 2.1 – Структура исследования

Для решения поставленных в работе задач из 750 пациентов было сформировано 7 независимых выборок. Каждая выборка – это отдельное законченное исследование с самостоятельным дизайном. Выборки были

сгруппированы в соответствие с представленными задачами. Таким образом, работа содержит 7 исследований последовательно решающих каждую задачу.

Результаты многоцентрового научного проекта «Территория безопасности от венозных тромбозмболических осложнений» содержат сведения о 1394 пациентах в виде сравнительного анализа исходов, полученных из выборки «УНИИТО травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» с общероссийскими итогами, опубликованными в открытой печати [9, 20].

Структура ретроспективных данных и проспективных сравнительных исследований представлена в таблицах 2.1 и 2.2.

Таблица 2.1 – Структура ретроспективных данных

Название исследования	Выборка (n)	Фактор деления на группы	Группы сравнения	Глубина поиска
Эффективность и безопасность ТК при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава (общая популяция)	1Р (n=90)	1. Использование ТК	Транексам = 45 Контроль = 45	Март 2007 – август 2009
Эффективность и безопасность ТК при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с идиопатическим (ИК) и диспластическим (ДК) коксартрозом	2Р (n=169)	1. Использование ТК 2. Этиология основного заболевания	ИК Транексам = 51 ИК Контроль = 33 ДК Транексам = 44 ДК Контроль = 41	Август 2007 – декабрь 2010
Эффективность и безопасность общей и регионарной анестезии у пожилых пациентов с кардиальным риском при эндопротезировании тазобедренного сустава	3Р (n=71)	1. Вид анестезии	ТВА с ИВЛ = 32 КСЭА = 39	Январь 2009 – декабрь 2010
Периферическая блокада как компонент анестезии и послеоперационного обезболивания при эндопротезировании коленного сустава	4Р (n=66)	1. Вид анестезии	GA = 12 сFICB = 17 сFNB = 18 sFNB = 19	Февраль 2013 – Июль 2013



Ретроспективные данные были получены из реестра анестезий и архивных историй болезней ФГБУ «УНИИИТО им В.Д. Чаклина» за период с марта 2007 года по декабрь 2013. Пациенты отбирались методом сплошной нестратифицированной выборки по следующим, общим для всех ретроспективных данных, критериям соответствия<sup>4</sup>:

1. Возраст – старше 18 лет
2. Пол – мужчины и не беременные, не кормящие грудью женщины

Непригодными к извлечению данных считались истории болезней пациентов с указанием на:

1. Приём антикоагулянтов или антиагрегантов в течение 7 дней до операции, за исключением ацетилсалицилловой кислоты в дозе до 100 мг.
2. Тромбофилии и/или ВТЭО в анамнезе
3. Наличие онкологической патологии
4. Наличие декомпенсированной органной дисфункции

---

<sup>4</sup> Дополнительные критерии соответствия для каждой из выборок указаны в разделе 2.4

Таблица 2.2 – Структура проспективной части работы

Название исследования	Выборка (n)	Метод деления на группы	Фактор деления на группы	Группы сравнения	Длительность наблюдения
Эффективность и безопасность ТК с позиции гемостаза и системного воспаления при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава и при расширенных вмешательствах на тазобедренном суставе	1П (n=135)	Минимизация по прогностическим факторам	1. Характер оперативного вмешательства 2. Использование ТК 3. Режим дозирования ТК	Транексам = 40 Контроль = 34 Интра ТК = 29 Стандарт ТК= 32	14 дней
Пероральные антикоагулянты нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО на фоне рутинного применения ТК при эндопротезировании тазобедренного сустава	2П (n=119)	Блоковая рандомизация (внутри 10 блоков) – randomization plan ID 17494 от 30.07.2012 г. на <a href="http://www.randomization.com">www.randomization.com</a>	1. Препарат для антикоагулянтной терапии	Ривароксабан = 40 Дабигатран = 41 Эноксапарин = 38	35 дней
Влияние различных видов анестезиологической защиты на течение периоперационного периода при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов	3П (n=100)	Минимизация по прогностическим факторам	1. Вид анестезии	ОА-ППБ = 35 КСЭА = 35 СМА-ПБ = 30	14 дней

Перспективные исследования выполнены в период с апреля 2010 по июнь 2015 года. В исследование были включены пациенты старше 18 лет за исключением беременных и кормящих грудью женщин.

**Общие критерии включения:**

1. Отсутствие противопоказаний для назначения транексамовой кислоты
2. Отсутствие противопоказаний для назначения антикоагулянтов
3. Отсутствие противопоказаний для регионарных методов обезболивания

**Общие критерии исключения:**

1. Декомпенсированная органная дисфункция
2. Онкологическая патология
3. Предшествующая инфекция в зоне операции
4. Указания в анамнезе на спонтанные тромбозы любой локализации
5. Терапия антикоагулянтами в течение 7 дней до операции
6. Для женщин – приём оральных контрацептивов и/или заместительной гормональной терапии

**Общие критерии досрочного выбывания:**

1. Отсрочка оперативного вмешательства более чем на 3 дня
2. Отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов
3. Технические трудности при выполнении запланированной анестезии и смена вида обезболивания

Если участник исследования досрочно выбывал из научной программы, то собранные о нем сведения извлекались из базы данных и не использовались для последующего анализа, а его место в списке занимал следующий поступающий в клинику пациент.

**Критерии исключения из статистического анализа:**

1. Нарушение схемы лечения, предусмотренной протоколом исследования
2. Невыполнение более 20% анализов, предусмотренных протоколом лабораторного контроля.

В случаях, когда методом анестезии была выбрана общая анестезия, ИВЛ осуществлялась наркозным аппаратом класса «Fabius®» (модель Tiro или Plus, Dräger Medical GmbH, Германия) в режиме SIMV с параметрами нормовентиляции.

Стандартный интра- и послеоперационный мониторинг осуществляли с помощью монитора «Philips®» (модель IntelliVue MP5, Philips, Нидерланды).

## 2.4 Клиническая характеристика пациентов. Описание выборок

### 2.4.1 Выборка 1Р

Выборка была сформирована для оценки эффективности транексамовой кислоты как средства фармакологического гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов в общей (нестратифицированной) популяции пациентов и направлена на решение задачи 1.

Из реестра анестезий было отобрано 90 историй болезней и сформированы 2 группы пациентов – основная (Транексам) и контрольная (Контроль).

Следует отметить, что ТК стала применяться в клинике с января 2009 года. Это обусловило выбор дат для ретроспективного анализа. Контрольная группа извлекалась за ближайший к январю 2009 года период, начиная с декабря 2008, затем поиск продолжали за ноябрь, октябрь, сентябрь и так далее, до набора необходимого количества наблюдений. Основная группа извлекалась в обратном порядке, начиная с января и заканчивая августом 2009 года.

#### **Характеристика общей популяции**

Средний возраст (СО) больных составил 54 (12) года, среди них было 30% (27 из 90) мужчин и 70% (63 из 90) женщин. Большинство пациентов – 77% (69 из 90) страдали деформирующим остеоартрозом, у 23% (21 из 90) диагностированы СЗСТ, при этом 61% (55 из 90) пациентов были прооперированы по поводу коксартроза и 39% (35 из 90) по поводу гонартроза. По степени операционно-анестезиологического риска в соответствии с классификацией МНОАР основная часть больных была отнесена к 3 степени риска – 96% (86 из 90) и 4% (4 из 90) ко 2 степени. Операция была выполнена в условиях КСЭА у 74% (67 из 90) пациентов и под ТВА с ИВЛ у 26% (23 из 90) больных.

По основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения, пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Выборка 1Р. Общая характеристика пациентов

Критерий		Транексам	Контроль	P
Возраст*		56 (12)	52 (11)	0,08
Пол (n)	мужской	13	14	1,0
	женский	32	31	
МНОАР (n)	2 степень	3	1	0,6
	3 степень	42	44	
Операция (n)	ЭТС	30	25	0,4
	ЭКС	15	20	
Анестезия (n)	КСЭА	34	33	1,0
	ТВА с ИВЛ	11	12	
Этиология (n)	ДОА	35	34	1,0
	СЗСТ	10	11	
Аутодонорство (n)	Пациентов	7	6	1,0
	Доз	7	10	0,6

\*Указано среднее значение (СО), дисперсионный анализ;  
n – количество пациентов, точный критерий Фишера

### Схема консервативного гемостаза

Пациентам основной группы с целью консервативного гемостаза вводилась транексамовая кислота (Транексам®, Мир-Фарм, Россия) в/в, из расчёта 10-15 мг/кг в разведении на 100-250 мл физиологического раствора за 20-30 мин. до хирургического разреза и в послеоперационном периоде через 6 часов от момента первой инфузии в той же дозе. Среднее значение (СО) дозы ТК составило 14 (3) мг/кг, как перед операцией, так и в послеоперационном периоде.

### Сопутствующая терапия

Все без исключения пациенты получали стандартную профилактику тромботических осложнений эноксапарином натрия (Клексан®, Aventis Pharma Specialites, Франция), начиная за 12 часов до операции в дозе 20 мг п/к в случае предстоящей КСЭА, или 40 мг п/к, если планировалась ТВА с ИВЛ. Затем эноксапарин вводился раз в сутки п/к, 40 мг в 21.00, начиная с дня операции и до выписки из стационара (в среднем 14 дней).

### **Показания для трансфузии донорских эритроцитов**

Гемоглобин менее 80 г/л и/или гематокрит менее 23-25%. Для больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем гемотрансфузия выполнялась при гемоглобине менее 85 г/л и/или гематокрите менее 25-28%.

### **Показания для трансфузии свежзамороженной плазмы**

Кровопотеря более 50% ОЦК и/или лабораторно подтвержденная коагулопатия (по результатам тромбоэластографии и гемостазиограммы).

### **Критерии оценки**

1. Объем кровопотери
2. Потребность в компонентах донорской крови
3. Потенциальный риск трансфузионных осложнений
4. Динамика гематологических показателей
5. Затраты на трансфузионную терапию

## ***2.4.2 Выборка 2Р***

Выборка была сформирована для оценки эффективности транексамовой кислоты как средства консервативного гемостаза при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с идиопатическим и диспластическим коксартрозом и направлена на решение задачи 1 исследования.

Из реестра анестезий было отобрано 84 истории болезней пациентов с идиопатическим коксартрозом (популяция ИК) и 85 – с диспластическим коксартрозом (популяция ДК). Затем каждая из популяций была разделена на основную (Транексам) и контрольную (Контроль) группы в зависимости от факта использования транексамовой кислоты и сформировано 4 группы:

1. Группа «ИК Транексам» – 51 человек
2. Группа «ИК Контроль» – 33 человека
3. Группа «ДК Транексам» – 44 человека
4. Группа «ДК Контроль» – 41 человек

В общей выборке больные с идиопатическим коксартрозом были существенно (более, чем на 20 лет) старше пациентов с диспластическим коксартрозом, что соответствует их популяционным характеристикам. Так медиана (Q1; Q3) возраста больных с ИК была равна 67 (59; 70) годам против 52 (45; 61) лет у пациентов с ДК ( $p < 0,001$ ).

Различались они и по половой принадлежности: в популяции больных с диспластическим коксартрозом преобладали женщины – 92% (78 из 85), в то время как среди больных идиопатическим коксартрозом гендерные доли были примерно одинаковыми: 45% (38 из 84) мужчин и 55% (46 из 84) женщин ( $p < 0,001$ ).

Операция эндопротезирования у пациентов с ДК в большинстве случаев выполнялась в расширенном объёме и была более продолжительной, чем у пациентов с ИК, что и обусловило выбор метода анестезиологической защиты. Среднее значение (СО) времени операции у пациентов с ДК составило 136 (39) мин. против 109 (23) мин. у больных ИК ( $p < 0,001$ ), при этом ТВА с ИВЛ была применена у 65% (55 из 85) пациентов с ДК и меньше чем у половины – 45% (38 из 84) больных ИК ( $p = 0,017$ ).

Учитывая травматичность предстоящего вмешательства 11 из 85 (13%) пациентов с ДК, была заготовлена и выполнена реинфузия аутокрови.

Таким образом, по большинству факторов, влияющих на результаты и исход лечения, больные идиопатическим и диспластическим коксартрозом статистически и клинически значимо отличались друг от друга, что не позволило провести корректный межпопуляционный анализ. Напротив, внутри каждой популяции пациенты основной и контрольной групп не продемонстрировали отличий по основным прогностическим факторам и не имели ограничений на выполнение субпопуляционного, межгруппового анализа. Данные представлены в таблицах 2.4 и 2.5.



Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с идиопатическим коксартрозом

Критерий		Транексам	Контроль	P
Возраст*		62 (11)	66 (11)	0,154
Пол (n)	мужской	27	11	0,116
	женский	24	22	
ИМТ*		28 (4)	29 (4)	0,488
Анестезия (n)	КСЭА	24	22	0,116
	ТВА с ИВЛ	27	11	

\*Указано среднее значение (СО), дисперсионный анализ;  
n – количество пациентов, точный критерий Фишера

Таблица 2.5 – Характеристика пациентов с диспластическим коксартрозом

Критерий		Транексам	Контроль	P
Возраст *		51 (13)	51 (10)	0,986
Пол (n)	мужской	3	4	0,707
	женский	41	37	
ИМТ		28 (5,6)	26 (5)	0,061
Анестезия (n)	КСЭА	16	14	1,0
	ТВА с ИВЛ	28	27	
Аутодонорство (n)	Пациентов	6	5	1,0
	Доз	6	5	

\*Указано среднее значение (СО), дисперсионный анализ;  
n – количество пациентов, точный критерий Фишера

Сопутствующая терапия и показания для трансфузии компонентов донорской крови были такими же, как для выборки 1Р.

### **Критерии оценки и контроль за эффективностью терапии**

1. Объем кровопотери, коэффициент корреляции с дозой ТК
2. Продолжительность операционной сессии
3. Потребность в компонентах донорской крови
4. Потенциальный риск трансфузионных осложнений
5. Динамика гематологических показателей
6. Затраты на инфузионно-трансфузионную терапию

### 2.4.3 Выборка 1П

Выборка была сформирована для обоснования использования транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов с позиции гемостаза, системного воспаления, эффективности и безопасности при стандартных и расширенных вмешательствах. Направлена на решение задач 1, 5 и 6 исследования.

В исследование отбирались пациенты, поступившие в клинику для первичного или ревизионного эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава и не имеющие системных заболеваний соединительной ткани.

Первоначально пациенты распределялись в зависимости от характера предстоящего вмешательства в две группы: стандартного первичного эндопротезирования (74 человек) или расширенного реконструктивного вмешательства по поводу диспластического, посттравматического коксартроза, либо нестабильности компонентов ранее установленного эндопротеза (61 человек). Затем, каждая из групп была поделена на 2 подгруппы. Порядок формирования групп сравнения представлен на рисунке 2.2.



Рисунок 2.2 – Структура выборки 1П

В соответствии с методом минимизации, до распределения в подгруппу каждый пациент оценивался по прогностическим факторам, предположительно влияющим на результаты и исход. Стратификация осуществлялась по полу, возрасту, этиологии основного заболевания, типу операции и степени её травматичности (объём вмешательства и его кратность), виду анестезии и коморбидному фону, который оценивался по классификации ASA. После чего поступающий пациент, кроме первого, включался в ту группу, где имелся наибольший дисбаланс по перечисленным факторам. Учёт всех прогностических факторов осуществляли в каждой из групп отдельно до и после включения очередного участника исследования, а также в случаях досрочного выбывания из исследования. Таким образом, каждый последующий включённый пациент минимизировал дисбаланс между группами, обеспечивая их оптимальную сопоставимость.

Следует отметить, что в отличие от рандомизации альтернативный ей метод минимизации, предоставляет лучшую сопоставимость групп, так как исключает случайное смещение выборки в процессе набора.

Таким образом, было сформировано 4 группы:

1. Группа «Транексам» – первичное стандартное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава на фоне консервативного гемостаза ТК, численностью 40 пациентов (основная группа).
2. Группа «Контроль» – первичное стандартное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава без использования ТК, численностью 34 пациента (контрольная группа).
3. Группа «Интра ТК» – реконструктивные операции в расширенном объёме на фоне дополнительного интраоперационного введения ТК, численностью 29 пациентов (основная группа).
4. Группа «Стандарт ТК» – реконструктивные операции в расширенном объёме на фоне стандартного режима дозирования ТК, численностью 32 пациента (контрольная группа).

В соответствии с критериями досрочного выбывания из исследования исключено 10% пациентов, соответствующих критериям включения. Из статистического анализа были исключены данные 3 пациентов, у которых была изменена предусмотренная протоколом схема тромбопрофилактики.

### **Клиническая характеристика пациентов**

Пациенты, которым было выполнено первичное стандартное эндопротезирование были старше, чем больные, оперированные в расширенном объёме. Средний возраст (СО) больных в первой группе был 57 (10) лет, во второй – 52 (11) года ( $p = 0,002$ ). Различались они и по половому составу: в 1-ой группе преобладали мужчины – 55% (41 из 74), во 2-ой женщины – 72% (44 из 61),  $p = 0,002$ . Выявленные отличия отражают популяционные характеристики выборочных данных. В первой группе преобладали пациенты с идиопатическим коксартрозом или гонартрозом пожилого возраста, а большая часть 2-ой группы представлена женщинами средних лет с диспластическим коксартрозом. Отличались они и по ИМТ, в 1-ой группе его среднее значение (СО) было 28,3 (4) против 26,3 (4,3) во 2-ой группе ( $p = 0,006$ ). Несмотря на это, доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением статистически значимо не отличалась и составила 77% (56 из 73<sup>5</sup>) и 64% (39 из 61) в 1-ой и 2-ой группах соответственно ( $p = 0,705$ ). Общее состояние здоровья перед операцией у большинства пациентов было удовлетворительным, 66% из них (49 из 74 в 1-ой и 40 из 61 во 2-ой группе) были отнесены к II классу операционного риска по ASA ( $p = 0,913$ ).

Продолжительность расширенных реконструктивных вмешательств была в среднем на 20 мин. дольше, чем стандартного первичного эндопротезирования ( $p = 0,002$ ). Медиана (Q1; Q3) времени операции в первой группе составила 95 (80; 115) мин., против 115 (88; 148) мин. во 2-ой группе. Соответственно и более длительной была анестезия, при этом во 2-ой группе с учётом повышенной травматичности предстоящей операции чаще выбиралась общая анестезия по

---

<sup>5</sup> У одного пациента нет данных о массе тела

сравнению с регионарным методом обезболивания ( $p < 0,001$ ). Если в 1-ой группе доля пациентов, прооперированных в условиях КСЭА составила 69% (51 из 74), то во второй – всего лишь 38% (23 из 61).

В 1-ой группе примерно треть операций 28% (21 из 74) пришлась на эндопротезирование коленного сустава и 2/3-72% (53 из 74) на замену тазобедренного, в то время как во второй группе все операции, за исключением одной, выполнены на тазобедренном суставе.

Таким образом, первично сформированные группы отличались по большинству факторов, влияющих на результаты и исход, что связано с их популяционными характеристиками и было учтено при разделении больных. Напротив, внутри каждой из них подгруппы статистически значимо не отличались по прогностическим факторам и продемонстрировали хорошую сопоставимость благодаря процедуре минимизации. Данные представлены в таблицах 2.6 и 2.7.

Таблица 2.6 – Характеристика больных с первичным эндопротезированием

Критерий		Транексам	Контроль	P
Возраст*		61 (55; 66)	56 (51; 65)	0,305
Пол (n)	Мужчины	19	22	0,164
	Женщины	21	12	
ИМТ**		28,5 (4)	28,1 (4,2)	0,686
Тип операции (n)	ЭКС	14	7	0,203
	ЭТС	26	27	
Вид импланта	Цементный	22	9	0,018
	Бесцементный	18	25	
Анестезия (n)	КСЭА	25	26	0,218
	ТВА с ИВЛ	15	8	
Длительность (мин)**	операции	102 (27)	96 (28)	0,390
	анестезии	139 (27)	128 (29)	0,076
Этиология (n)	Гонартроз	14	7	0,311
	Идиопатический коксартроз	14	17	
	АНГБ	12	10	

Продолжение таблицы 2.6

Критерий		Транексам	Контроль	P
Степень по ASA (n)	I	5	4	0,934
	II	27	22	
	III	8	8	

\* Указана Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни;

\*\* указано среднее значение (СО), критерий Стюдента;

n – количество пациентов, точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$

Таблица 2.7 – Характеристика больных с расширенным объемом операции

Критерий		Стандарт ТК	Интра ТК	P
Возраст *		52 (11)	51 (10)	0,679
Пол (n)	Мужчины	7	10	0,392
	Женщины	25	19	
ИМТ*		26,5 (4,1)	26,1 (4,6)	0,68
Тип операции (n)	ЭКС + ЭТС	26 (0 + 26)	24 (1 + 23)	1,0
	РЭТС	6	5	
Кратность операции (n)	Первичная	18	15	0,8
	Повторная	14	14	
Тип импланта (n)	Цементный или гибридный	3 (2 + 1)	3 (2 + 1)	1,0
	Бесцементный	29	26	
Анестезия (n)	КСЭА	12	11	1,0
	ТВА с ИВЛ	20	18	
Длительность (мин)**	операции	113 (90; 130)	115 (86; 150)	0,857
	анестезии	140 (125; 180)	145 (125; 180)	0,675
Этиология (n)	Диспластический коксартроз	22	17	0,495
	Посттравматический коксартроз	4	7	
	Нестабильность эндопротеза	6	5	
Степень по ASA (n)	I + II	25 (4 + 21)	22 (3 + 19)	1,0
	III	7	7	

\* Указано среднее значение (СО), критерий Стюдента;

\*\* указана Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни;

n – количество пациентов, точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$

Следует отметить, что единственное межгрупповое различие, зарегистрированное в популяции больных с первичным эндопротезированием коснулось типа фиксации протеза. В группе «Транексам» цементных эндопротезов оказалось больше, чем в группе «Контроль». Однако это смещение было непреднамеренным, случайным и связано с типом финансирования и порядком поступления имплантов в клинику, которые неоднократно менялись за время набора клинического материала независимо от воли исследователя.

Таким образом, в соответствии с исходным протоколом анализировались независимо друг от друга исследования выборки пациентов с первичным эндопротезированием и расширенными реконструктивными вмешательствами на тазобедренном суставе.

### **Схемы фармакологического гемостаза**

В группах «Транексам» и «Стандарт ТК» консервативный гемостаз осуществляли по стандартной схеме. Транексамовую кислоту (Транексам®, Мир-Фарм, Россия) вводили дважды из расчёта 20 мг/кг в разведении на 100-250 мл физиологического раствора за 20-30 мин. до хирургического разреза и через 6 часов от момента первого введения.

Перед операцией ТК вводили с целью уменьшения интраоперационной кровопотери. Вторая инфузия имела целью минимизировать кровопотерю по дренажам. Медиана (Q1; Q3) дозы ТК в группе «Транексам» перед и после операции не отличалась и составила 20 (18,8; 20,8) мг/кг, общая суточная доза – 40 (37,7; 41,2) мг/кг. В группе «Стандарт ТК» разовые дозы также не отличались – 20 (20; 20,5) мг/кг, суммарная суточная доза составила 40 (40; 41) мг/кг.

В группе «Интра ТК» медиана (Q1; Q3) предоперационной дозы составила 20 (20; 21,3) мг/кг. Затем стандартную схему дополняли интраоперационным введением ТК через шприцевой дозатор из расчёта 10 мг/кг/час. Инфузию начинали сразу после разреза и заканчивали на этапе ушивания раны. Медиана (Q1; Q3) скорости введения ТК во время операции составила 8,5 (7,5; 10) мг/кг/час. При этом

последнюю (послеоперационную) дозу препарата вводили через 6 часов от окончания интраоперационной инфузии, ее значение составило 20 (19,8; 20,8) мг/кг. Общая суточная доза введённого препарата определена на уровне 57 (54,1; 62,2) мг/кг.

### **Профилактика ВТЭО**

Все пациенты получили стандартную медикаментозную профилактику ВТЭО эноксапарином натрия 40 мг п/к, начиная за 12 часов до операции, в день операции вечером (обычно в 21.00), но не раньше, чем через 6 часов от выполнения КСЭА и при отсутствии признаков клинически значимого кровотечения, далее – 1 раз в сутки до выписки из стационара (в среднем 14 дней).

### **Анестезия**

КСЭА была выполнена по стандартной методике. Медиана (Q1; Q3) бупивакаина 0,5%, введённого в спинальное пространство, составила 15 (12,5; 15) мг, что соответствует 0,2 (0,2; 0,2) мг/кг. Подавляющему большинству пациентов спинального блока было достаточно для завершения операции. Только 9,5% пациентов (7 из 74) потребовалось эпидуральное введение бупивакаина во время операции в дозе 25 (20; 30) мг. По количеству больных, которым потребовалась дополнительно эпидуральная анестезия, группы между собой статистически значимо не отличались ( $>0,05$ ).

Основой послеоперационного обезболивания у пациентов, прооперированных в условиях КСЭА, была ПЭА. Медиана (Q1; Q3) скорости введения ропивакаина 0,2% была 0,11 (0,09; 0,12) мг/кг/час. Средняя скорость (СО) для бупивакаина 0,25% составила 0,12 (0,04) мг/кг/час. Во всех группах исследования пациенты статистически значимо не отличались по дозе интраоперационно введённого бупивакаина 0,5%, также, как по скорости введения ропивакаина 0,2% и бупивакаина 0,25% в послеоперационном периоде при ПЭА ( $p>0,05$ ).

Во время операции и в послеоперационном периоде систолическое АД поддерживалось на уровне не ниже 90 мм рт.ст., а в случаях гипотонии



своевременно корректировалась небольшими дозами вазопрессоров (эфедрин или фенилэфрин).

ТВА с ИВЛ осуществляли с использованием диазепама, фентанила, пропофола и кетамина. По доли пациентов, у которых анестезия была проведена с применением кетамина, группы статистически значимо не отличались между собой. Индукционные дозы составили: медиана (Q1; Q3) для диазепама 0,1 (0,1; 0,2) мг/кг и фентанила – 3 (2,5; 3,8) мкг/кг; среднее значение (СО) для кетамина – 2,6 (0,7) мг/кг. Поддерживающие дозы определены: медиана (Q1; Q3) для фентанила 3 (2,4; 3,7) мкг/кг/час и пропофола – 4,4 (3,3; 5,5) мг/кг/час; среднее значение (СО) для кетамина – 1,7 (0,9) мг/кг. По значениям индукционных и поддерживающих доз пациенты в исследуемых группах статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

#### **Критерии оценки и контроль за эффективностью терапии**

1. Объем кровопотери
2. Потребность в трансфузии аллогенной крови
3. Потребность в инфузионных средах
4. Зависимость доза-эффект
5. Динамика гематологических показателей
6. Динамика показателей системы гемостаза
7. Динамика концентрации цитокинов и СРП в сыворотке периферической дренажной крови

#### **2.4.4 Выборка «УНИИТО»**

Выборка направлена на решение задачи 2 и сформирована для оценки рутинной клинической практики оценки риска и профилактики ВТЭО в Уральском НИИ травматологии и ортопедии в рамках общенационального проекта «Safety Zone – территория безопасности от венозных тромбозных осложнений».

Проект был инициирован Ассоциацией флебологов России и Российским обществом хирургов.

В соответствие с **критериями включения** в наблюдательную программу отбирались взрослые пациенты (старше 18 лет), поступившие в клинику для выполнения хирургического вмешательства. В исследование не вошли пациенты, которые проходили консервативное лечение. Из 1649 поступивших больных, соответствующих критериям включения, в исследование вошло 1394. На каждого из них был заполнен оценочный лист для хирургических пациентов.

В соответствие с протоколом у пациентов определяли степень риска развития ВТЭО, учитывая следующие параметры: возраст, ИМТ, продолжительность операции, длительность иммобилизации и наличие дополнительных факторов риска. Все данные заносили в оценочный лист. Степень риска определяли по следующим установленным критериям:

1. Низкий риск – операции малой травматичности длительностью до 45 минут у молодых пациентов (до 40 лет) без факторов риска.
2. Умеренный риск – малые операции до 45 мин. у пациентов 40-60 лет или у пациентов с факторами риска. Большие операции длительностью более 45 мин. у пациентов без факторов риска.
3. Высокий риск – малые операции у пациентов старше 60 лет. Большие операции длительностью более 45 минут у пациентов старше 40 лет или у больных с факторами риска.

Среди дополнительных факторов риска учитывали предполагаемую иммобилизацию на 3 дня и более, а также иммобилизацию, предшествующую госпитализации в стационар; политравму, тетраплегию и нижний парапарез; ожирение; наличие варикозной болезни вен нижних конечностей; ИБС и указания на инфаркт миокарда в анамнезе; наличие кардиостимулятора; тяжёлую артериальную гипертензию, сахарный диабет и ХОБЛ; указания на спонтанные тромбозы у родственников и некоторые другие факторы (например, ХПН с единственной почкой).

В зависимости от определённой степени риска лечащий доктор назначал профилактику ВТЭО. Данные заносили в историю болезни и оценочный лист.

В соответствие с ежемесячным планом аудитов в центре было проверено 21,5% (299 из 1394) случайно выбранных историй болезни и оценочных листов, которые контролировали на соответствие записей и правильность заполнения. По данным проверки правильно заполненными были признаны 93% карт (278 из 299).

При наличии клинических признаков или подозрении на ТГВ пациентам выполняли УЗИ вен нижних конечностей. При выписке из стационара, в случае необходимости продолжения профилактики, пациент получал соответствующие рекомендации, которые также фиксировались в оценочном листе.

**Критериями оценки были определены:**

1. Правильность оценки степени риска
2. Доля пациентов, которым была назначена профилактика ВТЭО
3. Структура назначенной профилактики и её соответствие стандартам

#### ***2.4.5 Выборка 2П***

Выборка сформирована для определения возможностей пероральных антикоагулянтов нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО на фоне рутинного применения транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава. Направлена на решение задач 3, 4 и 5 исследования.

Отбор пациентов осуществляли накануне операции во время предоперационного осмотра анестезиологом. Распределение в группы выполняли в порядке поступления больных в соответствие с исходным планом рандомизации.

Дополнительными критериями досрочного выбывания из исследования были технические сложности при выполнении нейроаксиальной блокады или переход на другой вид анестезии. До окончания исследования из программы выбыли три пациента: у двоих из них операция была отсрочена, у одного не удалось выполнить НАБ. На этапе первичной обработки документации из базы данных были удалены сведения о двух пациентах в соответствие с критериями исключения из статистического анализа.

Также было обнаружено, что один пациент, получавший терапию дабигатраном, пролечен и обследован в соответствии с протоколом после окончания набора клинического материала. Было решено включить этого пациента в базу данных для поддержания исходной статистической мощности. Таким образом, в исследование было отобрано 119 пациентов и сформировано три группы:

1. группа Ривароксабан, численностью 40 пациентов,
2. группа Дабигатран – 41 пациент и
3. группа Эноксапарин, состоящая из 38 пациентов и являющаяся контрольной.

Здесь и далее по тексту, в таблицах и рисунках 1-ая группа (Ривароксабан) будет сокращенно обозначена буквой «Р», 2-ая группа (Дабигатран) – «Д» и 3-я группа (Эноксапарин) – «Э».

### **Анализ собранных данных**

В соответствие с протоколом исследования на стационарном этапе был проведен анализ данных всех участников исследования (119 человек).

На амбулаторном этапе контакт был утерян с 15 участниками из 119 (13%). Было опрошено 104 пациента из 119 (87%), заочно по телефону – 96 участников из 119 (81%), очно на повторном приеме – 8 из 119 больных (7%). Данные проиллюстрированы на рисунке 2.3.

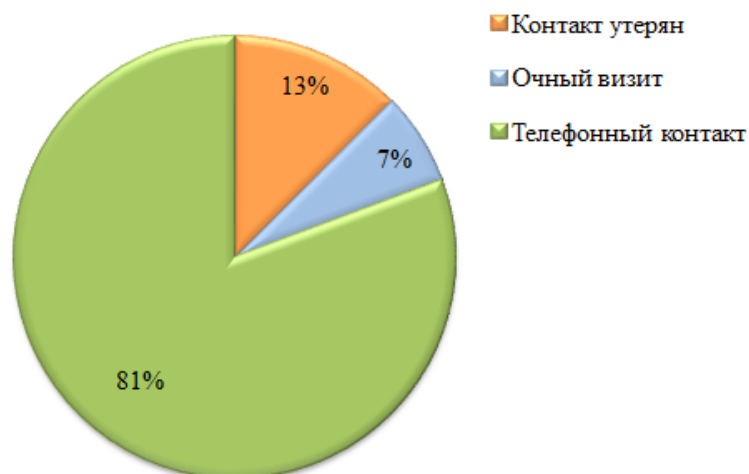


Рисунок 2.3 – Структура амбулаторных данных

Распределение пациентов по группам, продолживших участие в исследовании на амбулаторном этапе по отношению к выбывшим из научной программы, представлено в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Структура данных на амбулаторном этапе

*Количество пациентов*

Группа	Ривароксабан	Дабигатран	Эноксапарин	Всего
Контакт утерян	2	5	8	15
Очный визит	4	2	2	8
Телефонный контакт	34	34	28	96
Всего	40	41	38	119

От двух пациентов (из группы ривароксабана и дабигатрана), с которыми не удалось связаться на амбулаторном этапе, был получен и учтён при обработке данных амбулаторный протокол УЗИ вен нижних конечностей по почте.

### **Клиническая характеристика пациентов**

Возраст больных в общей популяции колебался в пределах от 31 до 78 лет, со средним значением (СО) – 55 (10) лет. Примерно половину популяции (50,4%)

составили женщины (60 из 119), столько же (49,6%) пришлось на мужчин (59 из 119). Индекс массы тела был определен у 118 пациентов и находился в диапазоне от 19 до 40, со средним значением (СО) – 28 (4), при этом доля пациентов с ожирением составила 30,5% (36 из 118).

В соответствие с исходным соматическим статусом был определен риск по классификации ASA. 10% пациентов (12 из 119) не имели сопутствующей патологии и были отнесены к 1 классу риска по ASA, у 37% больных (44 из 119) был определен II класс периоперационного риска. Более половины пациентов – 53% (63 из 119) – имели серьёзную сопутствующую патологию и были отнесены к III классу по ASA.

Среди этиологических причин коксартроза наибольшую часть составили дисплазии вертлужной впадины, которую имели 38% пациентов (45 из 119). Аваскулярный некроз головки бедренной кости был диагностирован у 16,8% больных (20 из 119), посттравматический коксартроз или нестабильность компонентов эндопротеза имели 10% пациентов (12 из 119), а на системные заболевания соединительной ткани пришлось 6,7% случаев (8 из 119). У 34 пациентов из 119 (28,6%) причину заболевания установить не удалось, эти случаи были отнесены к идиопатическому коксартрозу.

Среди участников исследования более половины – 57% (68 из 119) – были прооперированы в условиях КСЭА, под общей анестезией – 39,5% (47 из 119), у 3,5% (4 из 119) была использована сочетанная анестезия, когда ТВА с ИВЛ сопровождали илиофасциальной блокадой. Медиана (Q1; Q3) продолжительности анестезии составила 115 мин. (105; 135 мин) и варьировала в диапазоне от 55 до 240 мин. Длительность операции находилась в пределах от 45 до 210 мин., медиана (Q1; Q3) составила 80 (65; 96) мин.

Все пациенты имели высокий риск развития послеоперационных тромбоосложнений IIIА, IIIВ или IIIС по классификации С.Samama, М.Samama (1999 г., в модификации). Среди дополнительных факторов риска ВТЭО учитывали наличие варикозной болезни вен нижних конечностей, указания в анамнезе на

тромбоэмболические события или тромбофилические заболевания у ближайших родственников, гемотрансфузии и крупные хирургические вмешательства в течение года, предшествующего операции. Кроме того, принимали значимым факт курения более 20 сигарет в день и/или употребления алкоголя более 10 единиц в неделю<sup>6</sup>.

Критерием повышенной опасности считали наличие у пациента одного и более из перечисленных факторов. Среди участников исследования подавляющее большинство – 66,4% (79 из 119) – имели дополнительные факторы риска.

Всем пациентам до операции амбулаторно было выполнено УЗИ нижних конечностей. Критериями повышенного риска считали наличие инструментально подтвержденных признаков несостоятельности клапанного аппарата вен нижних конечностей и хронической венозной недостаточности. У 39 из 119 пациентов (33%) предоперационный инструментальный скрининг показал наличие патологических изменений в венозном русле нижних конечностей.

По основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения, а также по факторам риска тромботических и геморрагических осложнений пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах. Различия коснулись лишь пола пациентов: в группе ривароксабана женщин оказалось значимо больше, а мужчин меньше, чем в группе дабигатрана.

Следует отметить, что в случае рандомизированных выборок любые исходные отличия принято считать случайными, поэтому фактом неоднородности по половому признаку в данном случае можно пренебречь. Тем не менее, общеизвестно, что у женщин риск возникновения тромбозов выше, чем у мужчин. Однако это утверждение справедливо лишь относительно женщин, принимающих заместительную гормональную терапию, беременных или находящихся в ближайшем послеродовом периоде, а также кормящих грудью, то есть имеющих определенный гормональный фон. Так как среди женщин, включенных в

---

<sup>6</sup> Алкогольная единица (АЕ) отражает содержание этанола на единицу объема алкогольного напитка. 1 АЕ (10 гр. этанола) содержится в 250 мл пива с крепостью 4,8 объемных процента (об %), 100 мл вина (12 об.%) и 30 мл крепких напитков (40 об %).

исследование, таких пациенток не было, то и различие по половой принадлежности не имеет клинической значимости. Данные межгруппового анализа представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Выборка 2П. Межгрупповое распределение больных

Критерий		Ривароксабан	Дабигатран	Эноксапарин	P
Возраст (лет)*		54 (10)	55 (9)	55 (11)	0,9
Пол (n)	Женский	27	13	20	0,005
	Мужской	13	28	18	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) *		29 (4,5)	27 (4)	28 (4)	0,3
Доля больных с ожирением		32,5% (13 из 40)	36,6% (11 из 41)	32,4% (12 из 37)	0,8
Риск ASA (n)**	I	7	1	4	0,8
	II	13	19	12	
	III	20	21	22	
Этиология (n)**	ИК	11	11	12	0,3
	АНГБ	8	7	5	
	ДК	18	15	12	
	ПТК + НК	2	5	5	
	СЗСТ	1	3	4	
Длительность (мин)***	операции	80 (70; 90)	85 (71; 109)	80 (65; 103)	0,4
	анестезии	115 (105;135)	125 (105; 140)	115 (105; 143)	0,4
Вид анестезии (n)****	КСЭА	26	18	24	0,1
	ТВА с ИВЛ	14	20	13	
	Сочетанная	0	3	1	

*n* – количество пациентов, критерий  $\chi^2$ ;

\*указано среднее значение (СО), дисперсионный анализ;

\*\* преобразование таблиц сопряжённости, критерий  $\chi^2$ ;

\*\*\* указана Me (Q1; Q3), критерий Крускала-Уоллиса



По наличию дополнительных факторов риска статистически значимых различий среди групп не выявлено, также как и по данным предоперационного УЗИ скрининга вен нижних конечностей. Данные представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Дополнительные факторы риска

*Количество пациентов, критерий  $\chi^2$*

Критерий		Ривароксабан	Дабигатран	Эноксапарин	P
УЗИ скрининг	Без патологии	26	29	24	0,8
	Патологические признаки	14	12	14	
Факторы риска	Нет	15	12	13	0,7
	Есть	25	29	25	

### **Схемы профилактики ВТЭО**

Учитывая особенности самой операции эндопротезирования, дополнительные факторы риска у данной категории пациентов, а также известный факт, что часть тромбозов формируется непосредственно во время оперативного вмешательства, медикаментозную профилактику начинали за 12 часов до операции.

Пациенты всех групп получали эноксапарин натрия 40 мг под кожу живота накануне операции вечером. В день операции пациенты также получали эноксапарин 40 мг под кожу живота, но не ранее чем через 6 часов от момента окончания операции и/или выполнения нейроаксиальной блокады. Стандартно в клинике принято назначать прием антикоагулянтов на 21 ч. Такой режим введения минимизирует риски увеличения дренажной кровопотери и развития такого грозного осложнения как спинальная (эпидуральная) гематома.

Начиная с первых суток после операции, различалась антикоагулянтная терапия у пациентов исследуемых групп. Пациенты 1-ой группы получали однократно ривароксабан (Ксарелто®) в суточной дозе 10 мг per os, 2-ой группе был назначен дабигатран (Прадакса®) 220 мг один раз в сутки per os, участники контрольной группы продолжали стандартную терапию эноксапарином натрия 40

мг подкожно. Все антикоагулянты принимались в 21 ч., в течение всего послеоперационного периода до момента выписки из стационара.

Длительность медикаментозной профилактики в стационаре в общей популяции больных составила от 9 до 36 дней, с медианой (Q1; Q3) – 13 (12; 15) дней. Статистически значимо группы по длительности профилактики не отличались ( $p=0,5$ ). Медиана продолжительности антикоагулянтной терапии во всех группах составила 13 дней с интерквартильной шириной в группе ривароксабана от 12 до 16 дней, в группе дабигатрана 12-20 дней и в группе эноксапарина 12-14 дней.

После выписки из стационара пациентам было рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию до 35 дней с момента операции, принимая один раз в сутки ривароксабан 10 мг для 1-ой группы, дабигатран 220 мг для 2-ой группы и эноксапарин 40 мг п/к для пациентов 3-ей группы. В качестве альтернативной терапии было рекомендовано выбрать один из следующих препаратов: для перорального приёма – ривароксабан 10 мг или дабигатран 220 мг, или варфарин с титрованием дозы под контролем МНО (в пределах от 2 до 3); либо инъекцию эноксапарина натрия 40 мг один раз в сутки.

В случае возникновения клиники тромбоза, пациентам предписывалось немедленно обратиться в поликлинику по месту жительства, проконсультироваться у сосудистого хирурга и, при подтверждении диагноза, продолжить лечение и наблюдение у специалиста.

В качестве меры механической профилактики всем пациентам назначалась эластическая компрессия нижних конечностей (эластические бинты или компрессионный трикотаж). Контралатеральную конечность бинтовали утром перед операцией. Прооперированную конечность бинтовали стерильным эластическим бинтом непосредственно на операционном столе сразу после наложения сухой повязки на рану. Далее эластическая компрессия осуществлялась до момента выписки из стационара. После выписки пациентам рекомендовали носить компрессионный трикотаж до окончания срока тромбопрофилактики (35

дней после операции), затем придерживаться назначений хирурга по месту жительства. После окончания курса тромбопрофилактики (35 дней) было рекомендовано выполнить амбулаторно УЗИ вен нижних конечностей по месту жительства, а копию результата отправить по факсу или электронной почте в клинику.

### **Условия смены терапии**

Протоколом настоящего исследования было предусмотрено, что в случае возникновения на стационарном этапе тромботического осложнения пациенты переводятся на классическую схему терапии лечебными дозами эноксапарина из расчета 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно. В случае возникновения геморрагического осложнения в виде малого кровотечения, не требующего специальной терапии, пациенты, принимающие ривароксабан (1 группа) или дабигатран (2 группа), переводятся на профилактическую схему эноксапарином натрия по 40 мг 1 раз в сутки подкожно. Пациенты, получающие эноксапарин (3 группа), остаются на прежней терапии. Во всех случаях, начиная с момента замены препарата, показатели системы гемостаза не учитываются для проведения дальнейшего статистического анализа.

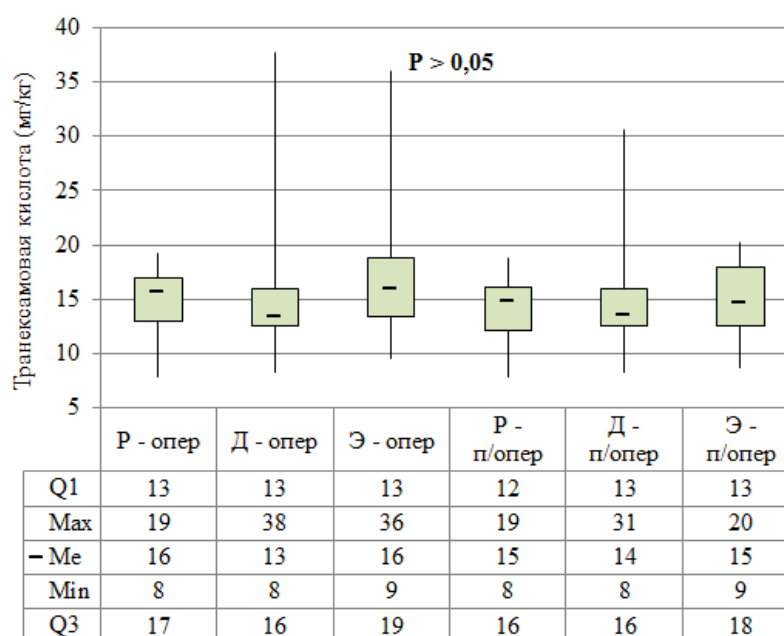
В настоящем исследовании смена терапии на стационарном этапе зарегистрирована у двух пациентов из группы дабигатрана (тромботические осложнения) и у одной пациентки в группе ривароксабана (геморрагическое осложнение), их гемостазиологические показатели исключены из базы данных с момента изменения схемы лечения. У части пациентов осложнения выявлены в день выписки из стационара, им рекомендовано соответствующее лечение и амбулаторное наблюдение; показатели системы гемостаза были включены в статистический анализ.

### **Фармакологический гемостаз**

Консервативный гемостаз осуществлялся пациентам всех трех групп по единой схеме транексамовой кислотой (Транексам®). Транексамовая кислота вводилась посредством внутривенной инфузии в разведении на 100-250 мл

физиологического раствора натрия хлорида. Первая доза – в операционной из расчета 10-20 мг/кг массы тела за 20-30 мин. до хирургического разреза. При необходимости, в случаях расширенного вмешательства<sup>7</sup>, когда кровопотеря ожидалась в пределах 20% ОЦК и более, осуществляли дополнительную интраоперационную инфузию транексамовой кислоты через шприцевой дозатор со скоростью от 5 до 10 мг/кг в час. В конце операции учитывали общую дозу транексамовой кислоты, введенную в операционной. Второе введение транексамовой кислоты выполняли в ближайшем послеоперационном периоде через 6 часов от момента первого введения также в дозе 10-20 мг/кг.

Доза транексамовой кислоты в общей выборке пациентов варьировалась в пределах от 8 до 38 мг/кг с медианой (Q1; Q3) – 15 (12,5; 17) мг/кг в операционной. В послеоперационном периоде диапазон дозы составил от 8 до 31 мг/кг с медианой (Q1; Q3) – 14 (12,5; 17) мг/кг. Пациенты в исследуемых группах не имели статистически значимых различий по введенной дозе транексамовой кислоты ( $p > 0,05$ ). Данные представлены на рисунке 2.4.



Здесь, опер – доза, введенная в операционной, п/опер – после операции

Рисунок 2.4 – Консервативный гемостаз

<sup>7</sup> Например, при ревизионных, повторных вмешательствах, посттравматических коксартрозах и прочее

**Контроль за эффективностью и безопасностью терапии** выполняли на стационарном и амбулаторном этапах. УЗИ вен нижних конечностей выполняли перед выпиской больного из стационара на 10-14 сутки после операции и дополнительно при наличии клинических признаков ТГВ.

Опрос пациентов проводили на этапе выписки из стационара очно, затем через 35 дней от момента операции по телефону или на повторном приёме. Оценивали удобство приёма и удовлетворённость пациента антикоагулянтной терапией.

**В стационаре учитывали следующие исходы:**

1. Объём кровопотери и динамика гематологических показателей
2. Частота геморрагических осложнений
3. Частота тромботических событий
4. Исходы ВТЭО
5. Динамика показателей системы гемостаза
6. Степень удовлетворённости пациентов

**Терапию на амбулаторном этапе контролировали по:**

1. Степени соблюдения рекомендаций (комплаентность к терапии)
2. Предпочтениям и удовлетворённости пациентов
3. Частоте отдалённых осложнений

#### ***2.4.6 Выборка ЗР***

Выборка сформирована для оценки безопасности и эффективности общей и регионарной анестезии для обеспечения операции эндопротезирования тазобедренного сустава у пожилых пациентов с кардиальным риском. Направлена на решение задачи 7 исследования.

**Дополнительные критерии соответствия:**

1. Возраст от 65 до 75 лет включительно
2. Функциональная активность  $\geq 4$  Met

Таким образом была отобрана 71 история болезни и сформировано 2 группы пациентов: первая группа – общей анестезии (ТВА с ИВЛ), состоящая из 32 человек, и вторая группа – регионарной анестезии (КСЭА) численностью 39 человек.

### **Общая характеристика пациентов**

Общая популяция состояла из пожилых пациентов со средним возрастом 70 (4) лет. Большая доля выборки была представлена женщинами – 82% (58 из 71), мужчины составили только 18 % (13 из 71). Физический статус соответствовал III классу по ASA у 42% (30 из 71) и II – у 58% (41 из 71) пациентов. Дополнительные сердечные факторы риска, среди которых учитывали:

- стенокардию,
- перенесённый ранее инфаркт миокарда,
- инсульт или указания на ТИА в анамнезе,
- почечную дисфункцию,
- застойную сердечную недостаточность,
- сахарный диабет с инсулинопотребностью,

были идентифицированы у 15,5% (11 из 71) участников исследования<sup>8</sup>.

По данным предоперационной трансторакальной эхокардиографии диастолическая дисфункция была диагностирована у 56% (40 из 71) пациентов, у 5,6% (4 из 71) выявлена лёгочная гипертензия, также у 5,6% (4 из 71) больных обнаружена патология клапанного аппарата сердца, зоны гипокинезии – в 2,8% (2 из 71) случаев. Нарушений глобальной сократимости миокарда не было выявлено ни у одного пациента, фракция выброса ЛЖ, измеренная по методу Тейхольца, во всех случаях превышала 50%.

Степень риска хирургического вмешательства по шкале Voersma у большинства больных была определена как средняя, однако у 18% (13 из 71) эндопротезирование было выполнено в расширенном объёме, что связано с повторным вмешательством у 14% (10 из 71) и с СЗСТ у 4% (3 из 71) больных.

---

<sup>8</sup> Для оценки по индексу Lee и модели Erasmus

Цементный имплант был установлен 38 пациентам из 71 (53,5%), бесцементный – 33 из 71 (46,5%). Медиана (Q1; Q3) продолжительности операции составила 110 (100; 130) мин., анестезии – 170 (155; 190) мин.

По основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения, пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Выборка 3Р. Межгрупповое распределение больных

Критерий		ТВА с ИВЛ	КСЭА	P
Возраст (лет)*		70 (4)	70 (4)	0,651
Пол (n)	мужской	3	10	0,123
	женский	29	29	
ASA (n)	II степень	19	22	0,815
	III степень	13	17	
Лее индекс (n)	0	27	33	0,989
	1	4	5	
	2	1	1	
Вид импланта (n)	цементный	16	22	0,638
	бесцементный	16	17	
Тип операции (n)	первичная	26	32	1,0
	расширенная	6	7	
Продолжительность (мин)*	операции	110 (100; 130)	120 (100; 130)	0,479
	анестезии	170 (150; 189)	180 (160; 190)	0,256

\* Указано среднее значение (СО), критерий Стьюдента;  
n – количество пациентов, точный критерий Фишера

### **Анестезиологическое обеспечение**

В группе общей анестезии операция была выполнена в условиях сбалансированной тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ. Медиана (Q1; Q3) индукционных доз составила для диазепама – 0,13 (0,1; 0,15) мг/кг, фентанила – 3,3 (2,6; 3,8) мкг/кг и кетамина – 2,5 (2,3; 3,1) мг/кг. Среднее значение (СО) доз для поддержания анестезии было для фентанила – 3 (0,8) мкг/кг/час, для пропофола – 3 (1) мг/кг/час, для кетамина – 2 (0,8) мг/кг/час. 16 из 32 пациентов понадобилось

дополнительное введение диазепама в средней дозе 0,05 (0,02) мг/кг/час. ИВЛ осуществлялась наркозным аппаратам класса «Fabius®» (модель GE, Dräger Medical GmbH, Германия) в режиме SIMV с параметрами нормовентиляции.

В группе регионарной анестезии больные были прооперированы в условиях КСЭА, выполненной по стандартной методике. Интратекально вводили раствор спинального бупивакаина 0,5% (Маркаин Спинал®, AstraZeneca, Швеция-Великобритания) в средней дозе (СО) – 13 (2) мг, что соответствовало 0,2 (0,03) мг/кг. Продолжительность спинального блока была достаточной для выполнения операции у большинства пациентов. Однако у 18% (7 из 39) пациентов был отмечен недостаточный уровень анестезии для продолжения операции, что было связано либо с быстрой регрессией сенсорного и/или моторного блока, либо с длительностью операции. Поддержание анестезии в таких случаях осуществлялось эпидуральным введением бупивакаина 0,5%, медиана (Q1; Q3) дозы которого составила 0,3 (0,26; 0,36) мг/кг.

Седация во время операции использовалась только по требованию и понадобилась 72% (28 из 39) пациентов. Для обеспечения седации был использован диазепам в дозе 0,05 (0,04; 0,05) мг/кг/час и фентанил – 0,5 (0,1) мкг/кг/час.

В ближайшем послеоперационном периоде обезболивание было осуществлено в соответствие со сложившейся рутинной практикой. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию опиоидным анальгетиком – тримепередином (промедол) 2% – 20 мг в/м, по требованию пациента, но не более 100 мг в течение операционных суток.

Пациенты 2-й группы дополнительно получали продлённую эпидуральную анальгезию (ПЭА) через шприцевой дозатор ропивакаином 0,2% в средней дозе 0,1 (0,05) мг/кг/час или бупивакаином 0,25% со скоростью 0,12 (0,12; 0,14) мг/кг/час, которую начинали после регрессии спинального блока.

НПВП (кетопрофен или кеторолак) получили только 9 пациентов из группы ТВА с ИВЛ и 6 – из группы КСЭА ( $p=0,247$ ). Ввиду малой численности пациентов,



получивших НПВП, корректно сравнить введённые дозы не представляется возможным.

По поводу имеющейся кардиальной патологии все пациенты получали **базовую терапию**. Гипотензивные препараты принимали более половины пациентов: ингибиторы АПФ 56% (40 из 71) и антагонисты рецепторов ангиотензина II 10 % (7 из 71). Препараты были отменены за сутки до операции. 27% больных (19 из 71) получали β-блокаторы, которые не отменяли (последний приём накануне операции в 07 утра), терапия была продолжена на следующий после операции день в случае отсутствия брадикардии. Блокаторы Са-каналов получали 17% (12 из 71) пациентов, нитраты – 7% (5 из 71), диуретики – 25% (18 из 71), статины – 7% (5 из 71).

Антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе до 100 мг) получали все без исключения пациенты. Препарат отменяли только в день операции. Терапия возобновлялась на 1 сутки после вмешательства.

По поводу СЗСТ 1 пациент в группе КСЭА получал базовую терапию глюкокортикостероидами (ГКС), которая не прерывалась в периоперационном периоде. По базовой терапии пациенты в исследуемых группах статистически значимо не отличались. Данные представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.12 – Базовая терапия сердечно-сосудистых заболеваний.

*Количество пациентов, точный критерий Фишера*

Лекарственные средства	ТВА с ИВЛ	КСЭА	P
Ингибиторы АПФ	16	24	0,348
Антагонисты рецепторов АТ II	3	4	1,0
β-блокаторы	11	8	0,281
Блокаторы медленных Са каналов	6	6	1,0
Нитраты	1	4	0,370
Диуретики	9	9	1,0
Статины	3	2	0,652
ГКС*	0	1	1,0

\* по поводу ревматоидного артрита

### **Сопутствующая терапия**

С целью консервативного гемостаза 63% (20 из 32) пациентов 1-й группы и 49% (19 из 39) пациентов 2-й группы получили в/в транексамовую кислоту в дозе 15-20 мг/кг в разведении на 100-250 мл физиологического раствора за 20-30 мин. до операции и в такой же дозе через 6 часов от момента первого введения. По числу больных, у которых использовался метод фармакологического гемостаза, группы статистически значимо не отличались друг от друга ( $p=0,338$ ). Общее количество ТК, полученное пациентами в течение суток, также статистически значимо не отличалось в исследуемых группах. Средняя доза (СО), введённая до операции, составила в группе ТВА с ИВЛ 17,6 (3,1) мг/кг, в группе КСЭА – 15,6 (3,3) мг/кг ( $p=0,095$ ), после операции – 17,5 (3,7) мг/кг и 16 (3,1) мг/кг соответственно ( $p=0,193$ ).

Все без исключения пациенты получили стандартную медикаментозную профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) низкомолекулярным гепарином (НМГ) – эноксапарином натрия (Клексан®, Aventis Pharma Specialites, Франция). Профилактику начинали за 12 часов до операции в дозе 20 мг в случае предстоящей регионарной анестезии и 40 мг, если была запланирована ТВА с ИВЛ. Далее эноксапарин вводился 1 раз в сутки в 21.00 в дозе 40 мг до момента выписки из стационара (в среднем 14 дней).

Показанием для трансфузии донорских эритроцитов считалась концентрация гемоглобина менее 85 г/л и/или уровень гематокрита менее 25%. Свежезамороженная плазма назначалась при кровопотере более 50% ОЦК и/или лабораторно подтвержденной коагулопатии.

#### **Критерии оценки:**

1. Объём кровопотери
2. Потребность в компонентах донорской крови<sup>9</sup>
3. Летальный исход
4. Количество критических кардиальных осложнений

---

<sup>9</sup> За весь периоперационный период, начиная с дня операции и заканчивая днём выписки из стационара.

- а. острый коронарный синдром
  - б. ТЭЛА
  - в. декомпенсация ХСН
  - г. гемодинамически значимые аритмии
5. Частота некритических кардиальных осложнений
- а. гипотензия (АД систолическое  $\leq 90$  мм. рт. ст) и потребность в вазопрессорах
  - б. гипертензия (АД систол.  $\geq 180$ , АД диастол.  $\geq 110$  мм. рт. ст)
  - в. брадикардия (ЧСС  $\leq 55$  в 1 мин) и потребность в холинолитиках
  - г. аритмии
6. Прочие осложнения
7. Потребность в инфузионных средах и общий гидробаланс
8. Длительность остаточной послеоперационной анальгезии
9. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде
10. Время пребывания в ПИТ

#### ***2.4.7 Выборка 4Р***

Направлена на решение задачи 7 исследования. Сформирована для оценки возможностей различных вариантов периферической блокады как компонента анестезии и послеоперационного обезболивания при эндопротезировании коленного сустава.

Из реестра анестезий было отобрано 66 историй болезней и сформировано 4 группы исследования:

1. группа GA – общая анестезия (General Anaesthesia) – 12 человек
2. группа cFICB – общая анестезия с продленной илиофасциальной блокадой (General anaesthesia + continuous fascia iliaca compartment block) – 17 человек

3. группа cFNB – общая анестезия с продленной блокадой бедренного нерва (General anaesthesia + continuous femoral nerve block) – 18 человек
4. группа sFNB – общая анестезия с однократной блокадой бедренного нерва (General anaesthesia + single femoral nerve block) – 19 человек

### **Клиническая характеристика пациентов**

В общей популяции возраст больных варьировал в пределах от 40 до 75 лет со средним значением (СО) – 64 (8) лет. По возрастному составу исследуемые группы статистически значимо не отличались ( $p=0,692$ ), средний возраст больных в 1-й группе составил 63 (9) лет, во 2-й группе – 66 (7) лет, в 3-й группе – 64 (9) лет и в 4-й – 63 (8) лет. Большая часть выборки представлена женщинами – 82% (54 из 66), мужчины составили 18% (12 из 66) пациентов. Соотношение мужчин и женщин в группах сравнения определено как: 2/10, 6/11, 2/16 и 2/17 в 1-ой, 2-ой, 3-ей и 4-ой группах соответственно ( $p=0,258$ ). По исходному соматическому статусу все пациенты были отнесены ко II степени периоперационного риска по ASA. Таким образом, по прогностическим факторам, влияющим на результаты и исход лечения, пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах.

### **Анестезиологическое обеспечение и послеоперационное обезболивание**

Во всех группах была выполнена тотальная сбалансированная внутривенная анестезия с ИВЛ. Индукция осуществлялась диазепамом и фентанилом в сочетании с кетаминем и/или пропофолом; поддержание анестезии – фентанилом и пропофолом с добавлением, при необходимости, анальгетических доз кетамина.

Периферические блокады были выполнены до индукции под местной анестезией 2% раствором лидокаина. Во второй группе илиофасциальная блокада выполнялась иглой Туохи диаметром 18G (Portex®, Великобритания) по методике двойного щелчка «double pop». Болюсно был введен ропивакаин 0,5% или 0,75% (Наропин®, Astra Zeneca, Швеция). Затем через иглу устанавливали катетер диаметром 20 G и начинали постоянную инфузию ропивакаина 0,2% (Наропин®,

Astra Zeneca, Швеция) со скоростью 10 мл/час. Суммарная (болюс + инфузия) интраоперационная доза ропивакаина варьировалась в пределах от 150 до 300 мг со средним значением (СО) – 237,5 (75) мг. После операции инфузию 0,2% ропивакаина продолжали со скоростью 8-12 мл/час.

В третьей группе выполняли продленную блокаду бедренного нерва набором для продленной периферической блокады «StimuLong Sono» (Pajunk, Германия). Месторасположение нервных стволов определяли методом ответа на электрический импульс с иглы и катетера с помощью нейростимулятора «MultiStim Switch» (Pajunk, Германия). Болюсно вводили ропивакаин 0,5% или 0,75%, доза которого колебалась в диапазоне от 30 до 350 мг со средним значением (СО) – 212 (80) мг. В послеоперационном периоде сразу после окончания операции начинали продленную инфузию 0,2% ропивакаином 3-12 мл/час.

Перед переводом больных 2-ой и 3-ей групп в отделение к установленному катетеру была присоединена эластомерная помпа с 0,2% раствором ропивакаина и продолжали введение местного анестетика в течение 1 суток после операции со скоростью 5 мл/час. Катетер удаляли на 2 сутки после операции утром.

У пациентов 4-ой группы интраоперационная однократная блокада бедренного нерва была выполнена с помощью нейростимулятора «Stimuplex» (B Braun, Германия). Вводили ропивакаин 0,5% или 0,75% от 75 до 225 мг, средняя доза (СО) составила 179 (49) мг. По общей дозе интраоперационно введенного наропина пациенты в группах с периферическим блоком статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

В послеоперационном периоде пациентам всех исследуемых групп с целью обезболивания были назначены нестероидные противовоспалительные препараты: кетопрофен 100 мг или кеторолак 30 мг – от 2 до 3 раз в сутки в/м и тримеперидин (промедол) 2% – 20 мг в/м по требованию.

### **Сопутствующая терапия**

Все пациенты с целью консервативного гемостаза получали в/в инфузию транексамовой кислоты в дозе 15-20 мг/кг в разведении на 100-250 мл физиологического раствора дважды: перед операцией за 20-30 мин до разреза и через 6 часов от момента первого введения препарата.

С целью профилактики ВТЭО все пациенты получали медикаментозную профилактику НМГ эноксапарином натрия (Клексан ®, Aventis Pharma Specialites, Франция) в дозе 40 мг п/к 1 раз в сутки, независимо от характера предстоящей анестезии, начиная за 12 часов до операции, затем ежедневно до момента выписки из стационара.

Оценку извлечённых данных проводили по следующим **критериям**:

1. Расход анестетиков
2. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде
3. Частота периоперационных осложнений

### ***2.4.8 Выборка 3П***

Сформирована для оценки влияния различных видов анестезиологической защиты на течение периоперационного периода при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов и направлена на решение задачи 7 исследования.

Отбор пациентов осуществляли во время предоперационного осмотра анестезиологом. В соответствие с методом минимизации, до распределения в группу исследования каждый пациент оценивался по прогностическим факторам, предположительно влияющим на результаты и исход. Стратификация осуществлялась по полу, возрасту, этиологии основного заболевания, типу операции, степени её травматичности (объёму вмешательства) и коморбидному фону, который оценивался по классификации периоперационного риска ASA.

После распределения в ту или иную группу исследования назначалась анестезия: общая в сочетании с продлённым периферическим блоком, если больной был отнесён к 1 группе; КСЭА, если пациент был определён во 2-ю группу, и СМА в комбинации с однократным периферическим блоком, если участник оказывался в 3-ей группе.

Досрочно из исследования выбыло 9 человек. У двух пациентов возникли технические сложности с выполнением регионарной анестезии (неудачная СМА и неэффективный периферический блок), у пяти – вмешательство было отсрочено, и два пациента отказались от участия в исследовании<sup>10</sup>. Таким образом, в исследование было отобрано 100 участников и сформированы 3 группы:

1. группа ОА-ППБ – общая анестезия в сочетании с продлённым периферическим блоком (сочетанная анестезия), численностью 35 человек,
2. группа КСЭА численностью 35 человек,
3. группа СМА-ПБ – спинальная анестезия, комбинированная с однократным периферическим блоком, численностью 30 человек.

### **Клиническая характеристика пациентов**

Средний возраст больных в общей популяции составил 62 (9) лет и колебался в пределах от 25 до 79 лет. Распределение по полу было примерно равным – 49% мужчин (49 из 100) и 51% женщин (51 из 100).

Основными заболеваниями у подавляющего числа пациентов (91%, 91 из 100) были идиопатический коксартроз или гонартроз III стадии. СЗСТ (ревматоидный и псориатический артрит) зарегистрированы у 4% (4 из 100), по 1% (1 из 100) пришлось на диспластический коксартроз, АНГБ, нестабильность компонентов эндопротеза коленного сустава, а также на посттравматический коксартроз и гонартроз.

---

<sup>10</sup> Одна пациентка – на этапе предоперационного анкетирования, другая – в день операции

41 пациенту выполнено эндопротезирование коленного сустава и 59 больным произведена замена тазобедренного сустава (41% и 59% соответственно). Первичное стандартное эндопротезирование сустава было выполнено 97% больных (97 из 100), расширенные вмешательства – только 3% (3 из 100) пациентов, по одному в каждой из групп.

Примерно треть пациентов (31%, 31 из 100) имели серьёзные сопутствующие заболевания, в первую очередь, кардиальную патологию (тяжёлую гипертонию, ИБС, сердечную недостаточность, нарушения ритма), а также ХОЗЛ, и были отнесены к III классу по классификации ASA. Остальные 66% (66 из 100) больных были отнесены ко II классу по ASA, их коморбидный фон был представлен умеренной артериальной гипертензией, компенсированным сахарным диабетом и гипотиреозом. Среди патологии ЖКТ преобладали язвенная болезнь и поверхностный гастрит, обусловленный длительным приёмом НПВП. Только 3 из 100 (3%) пациентов не имели сопутствующей патологии и были отнесены к I классу периоперационного риска по ASA. Среднее значение (СО) индекса массы тела составило 30 (4), при этом 44% больных имели ожирение (44 из 100), а 43% (43 из 100) – увеличенную массу тела. Только у 13% пациентов (13 из 100) ИМТ был в пределах нормы.

В целом клиническая характеристика выборки отражает популяционные особенности больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, подвергающихся в плановом порядке операции эндопротезирования.

Продолжительность операции в общей популяции зарегистрирована в пределах от 50 до 220 мин. с медианой (Q1; Q3) – 90 (75; 105) мин. Длительность анестезии варьировала в пределах от 75 до 255 мин, её медиана (Q1; Q3) составила 120 (105; 135) мин.

По основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения, пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах и продемонстрировали хорошую сопоставимость выборочных показателей. Данные представлены в таблице 2.13.



Таблица 2.13 – Выборка 3П. Межгрупповое распределение больных

Критерий		ОА-ППБ	КСЭА	СМА-ПБ	P
Возраст (лет)*		63 (11)	61 (9)	61 (8)	0,533
Пол (n)	мужской	15	19	15	0,628
	женский	20	16	15	
ASA (n)	I и II степень	23 (1 и 22)	26 (1 и 25)	20 (1 и 19)	0,701
	III степень	12	9	10	
ИМТ*		30,3 (4,6)	30,2 (4,4)	28,6 (3,6)	0,218
Доля ожирения (n)	Норма и УМТ	18	18	20	0,372
	Ожирение	17	17	10	
Тип операции (n)	ЭКС	13	16	12	0,76
	ЭТС	12	19	18	
Объём операции**	стандартный	34	34	19	> 0,017 <sup>11</sup>
	расширенный	1	1	1	
Этиология (n)**	коксартроз / гонартроз	32	33	26	> 0,017 <sup>12</sup>
	другая	3	2	4	
Длительность (мин)***	операции	80 (75; 115)	95 (76; 109)	90 (81; 104)	0,628
	анестезии	115 (110; 145)	120 (100; 135)	128 (115; 135)	0,437

*n* – количество пациентов, критерий  $\chi^2$ ;

\* указано среднее значение (СО), дисперсионный анализ;

\*\* точный критерий Фишера, множественные сравнения, поправка Бонферрони;

\*\*\* указана Me (Q1; Q3), критерий Крускала-Уоллиса

### Анестезиологическое обеспечение и послеоперационное обезболивание

**В первой группе** операция была выполнена в условиях сочетанной анестезии, когда сбалансированная общая анестезия была дополнена продлённым периферическим блоком: при ЭКС – блокадой бедренного нерва, при ЭТС – илиофасциальным блоком.

Блокада бедренного нерва выполнялась до индукции под местной анестезией 2% лидокаином с помощью нейростимулятора «MultiStim Switch» (Pajunk,

<sup>11</sup> Точный критерий Фишера, множественные сравнения между всеми группами  $p=1$ ; поправка Бонферрони  $\alpha=0,017$

<sup>12</sup> Точный критерий Фишера, множественные сравнения 1-2  $p=1$ , 1-3  $p=0,695$ , 2-3  $p=0,403$ ; поправка Бонферрони  $\alpha=0,017$

Германия). Использовали набор для продлённой анестезии нервных стволов и сплетений «StimuLong Sono» (Pajunk, Германия). После локализации ветвей бедренного нерва вводили болюсно ропивакаин 0,75% (Наропин®, AstraZeneca, Швеция-Великобритания) – 20 мл (150) мг. Среднее значение (СО) дозы ропивакаина составило 1,8 (0,3) мг/кг. Сразу после окончания операции в ПИТ через предварительно установленный в проекции бедренного нерва катетер начинали микроструйное введение ропивакаина 0,2% с помощью шприцевого дозатора. Скорость инфузии варьировала от 4,5 до 8 мл/час. В случаях, когда пациент переводился в отделение в ближайшие часы после операции, непосредственно перед его переводом подсоединяли эластомерную помпу, заполненную 120 мл (240 мг) 0,2% ропивакаина и вводили препарат с фиксированной скоростью 5 мл/час в течение 24 часов. Средняя скорость введения составила 5,6 (1,1) мл/час, что соответствует 0,14 (0,02) мг/кг/час. Общая суточная доза введённого ропивакаина варьировала в пределах от 290 до 470 мг, что соответствовало 4,3 (0,8) мг/кг и не превышала токсических концентраций.

Все пациенты, которые наблюдались в ПИТ были переведены в отделение на следующее после операции утро; перед переводом в отделение им также подсоединяли эластомерную помпу с 0,2% ропивакаином, который вводили со скоростью 5 мл/час в течение последующих 24 часов. Во всех случаях катетер удаляли после опорожнения помпы в хирургическом отделении.

Илиофасциальную блокаду выполняли до или сразу после индукции в анестезию, вводили ропивакаин 0,75% 20 мл в разведении на 20 мл физиологического раствора (40 мл – 0,375% – 150 мг). Далее через иглу Туохи проводили катетер<sup>13</sup> на 3-4 см в краниальном направлении и фиксировали стерильной повязкой. Через 6 часов после операции и в 08:00 утра на следующее после вмешательства утро через установленный в илиофасциальное пространство катетер одномоментно вводили ропивакаин 0,375% - 40 мл – 150 мг, затем катетер

---

<sup>13</sup> Использовали эпидуральный катетер 20G производства Portex, Великобритания или катетер Перификс Софт® с тремя боковыми отверстиями (BBraun Medical, Германия)

удаляли. Таким образом, общая суточная доза введённого в илиофасциальное пространства ропивакаина составила у всех пациентов 450 мг, при этом среднее значение (СО) разовой индивидуальной дозы составило 1,8 (0,3) мг/кг (от 1,3 до 2,4), а суммарной среднесуточной дозы – 5,5 (0,9) мг/кг (от 3,9 до 7,3).

У всех пациентов индукция в анестезию выполнялась диазепамом в средней дозе 0,07 (0,03) мг/кг, фентанилом 2,3 (0,5) мкг/кг и пропофолом 1,4 (0,4) мг/кг. У 6 пациентов, в связи с невысоким исходным АД и/или брадикардией, индукция была дополнена кетаминном; медиана (Q1; Q3) дозы составила 1,3 (0,9; 1,5) мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли фентанилом и пропофолом через шприцевой дозатор, среднее значение (СО) скорости введения составило для фентанила 2,1 (0,6) мкг/кг/час, для пропофола 3,3 (1,5) мг/кг/час. У 7 пациентов использовали ингаляционную анестезию севораном от 1 до 2 об%, при этом пропофол применяли только для индукции. Дополнительное введение диазепама на кожный разрез потребовалось 14 пациентам, в средней дозе 0,06 (0,02) мг/кг.

**Во второй группе** пациентам была выполнена КСЭА. Медиана (Q1; Q3) интратекально введённого 0,5% бупивакаина (Бупивакаин Гриндекс Спинал, АО «Санитас», Литва) составила 12,5 мг (12,5; 15), что соответствует средней дозе (СО) 0,16 (0,02) мг/кг. Двум пациентам в связи с быстрой регрессией блока потребовалось дополнительное эпидуральное введение ропивакаина 7,5% – 25 и 30 мг соответственно. Интраоперационная седация осуществлялась по желанию пациента и потребовалась 83% (29 из 35) пациентов. Средняя доза (СО) диазепама для седации составила 0,1 (0,04) мг/кг, медиана (Q1; Q3) дозы фентанила была 1,1 (0,8; 1,25) мкг/кг.

После операции при регрессии спинального блока не менее чем до 2 баллов по шкале Bromage и предварительного введения тест-дозы (8 мг ропивакаина 0,2%) начинали продлённую эпидуральную анальгезию ропивакаином 0,2% через шприцевой дозатор. Скорость введения была в пределах от 2,4 до 12,5 мл/час, медиана (Q1; Q3) составила 4,8 (4; 5,6) мл/час, что соответствовало 0,1 (0,1; 0,13) мг/кг/час. Колебания общей суточной дозы эпидурально введённого ропивакаина

находились в пределах от 80 до 375 мг, с медианой (Q1; Q3) 148 (120; 190) мг, что соответствовало 1,8 (1,4; 2,1) мг/кг (от 0,8 до 5,4).

**В третьей группе** операция была выполнена в условиях комбинированной регионарной анестезии, когда СМА дополняли однократным периферическим блоком: анестезией бедренного нерва в случае ЭКС либо илиофасциальной блокадой при ЭТС. После идентификации спинномозгового пространства интратекально вводили бупивакаин спинальный 0,5% (Бупивакаин Гриндекс Спинал, АО «Санитас», Литва) в дозе от 10 до 15 мг, с медианой (Q1; Q3) – 15 (12,5; 15) мг, что соответствовало средней дозе 0,18 (0,03) мг/кг.

Анестезию бедренного нерва выполняли до СМА, использовали однократно ропивакаин 0,75% – 20 мл. Илиофасциальный блок выполняли до или после СМА, вводили одновременно ропивакаин 0,375% – 40 мл (20 мл физиологического раствора + 20 мл 0,75% ропивакаина). Таким образом, разовая доза ропивакаина для периферического блока составила для всех пациентов 150 мг, что соответствует средней дозе (СО) – 2 (0,3) мг/кг. Интраоперационная седация потребовалась 19 из 30 пациентов (63%); медиана (Q1; Q3) дозы диазепама составила 0,12 (0,09; 0,14) мг/кг, средняя доза (СО) фентанила – 1,4 (0,06) мкг/кг.

Пациенты всех групп получали базовую послеоперационную анальгезию по следующей схеме. В операционной на этапе ушивания раны вводили парацетамол (Ифимол®, Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия) в дозе 1 гр в/в, капельно, далее через 6 часов после операции и на следующее после вмешательства утро в 06:00. Кетопрофен в дозе 100 мг в/м вводили сразу после вывоза больного из операционной в ПИТ, затем через 8 часов и на утро в 08:00.

Наркотический анальгетик тримеперидин (Промедол®, ГосЗМП, ФГУП, Россия) вводился только по потребности пациента (разовая доза 20 мг 2% раствора, в/м) в случаях, когда базовой анальгезии было недостаточно для купирования болевого синдрома (более 3 баллов по ВАШ). В случаях, если пациент в ближайшие часы переводился в хирургическое отделение, то вместо промедола, по тем же показаниям вводили трамадол (разовая доза 100 мг 5% раствора, в/м).

Сопутствующая терапия была рутинно назначена всем пациентам и включала стандартную методику консервативного гемостаза ТК и профилактику ВТЭО эноксапарином натрия.

#### **Критерии оценки и контроль за эффективностью терапии:**

1. Частота периоперационных осложнений
2. Временные затраты на манипуляции
3. Объём кровопотери и потребность в гемотрансфузии
4. Потребность в инфузионных средах и общий гидробаланс
5. Интенсивность болевого синдрома
6. Потребность в наркотических анальгетиках
7. Психоэмоциональный статус пациента

Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ в покое и движении определяли исходно до операции (фон), в течение 30 мин после поступления в ПИТ из операционной во 2-ой и 3-ей группах и непосредственно после экстубации в 1 группе. Далее эффективность анальгезии оценивалась через 6 часов после операции и на следующее утро в период с 07.30 до 08.00.

## **2.5 Методы исследования**

Для решения поставленных в работе задач были задействованы клинический, инструментальный, лабораторный и социологический методы исследования.

### ***2.5.1 Описание клинических методов***

#### **Определение объёма кровопотери**

Оценку наружной периоперационной кровопотери проводили в течение суток. Объём интраоперационной кровопотери определяли гравиметрическим методом по Wangensteen в модификации Casers [48]; после взвешивания операционного материала производили расчёт с учётом поправочного коэффициента 30%. В послеоперационном периоде учитывали количество крови,

излившейся по дренажам до 8 часов следующих за операцией суток. Калькуляцию общей кровопотери за операционные сутки производили простым суммированием интраоперационной и дренажной кровопотери без учёта внутренних и скрытых потерь.

Для определения истинного объема периоперационного кровотечения с учётом внутренних и скрытых потерь производили расчет экстравазального гемоглобина к 3 суткам после операции по методу, предложенному Nadler и соавт. [24, 112, 167]. Вычисления осуществляли по формуле:

$$HB\ loss = BV \times (HBI - HBe) + HBt, \text{ где}$$

HB loss – потери гемоглобина к 3 суткам после операции (г);

HBI – hemoglobin initial – первоначальный гемоглобин (г/л), определенный перед операцией;

HBe – hemoglobin end – гемоглобин (г/л) на 3 сутки после операции;

HBt – hemoglobin transfused (г/л) – общее количество перелитого гемоглобина (аллогенного и аутогенного) из расчёта, что 1 доза крови содержит 52 г. гемоглобина.

BV – blood volume – объём циркулирующей крови, рассчитанный из антропометрических данных по формуле для мужчин и женщин соответственно:

$$BV\ for\ Males = 0.3669 \times Height\ (m)^3 + 0.03219 \times Body\ Weight\ (kg) + 0.6041$$

$$BV\ for\ Females = 0.3561 \times Height\ (m)^3 + 0.03308 \times Body\ Weight\ (kg) + 0.1833$$

Далее производили расчет кровопотери по формуле:

$$EBL\ (ml) = 1000 \times HB\ loss\ (g) / HBI\ (g/l), \text{ где}$$

EBL – estimated blood loss – расчётная кровопотеря (мл).

В случаях, если операция эндопротезирования коленного сустава выполнялась в условиях пневматического турникета и интраоперационная кровопотеря составляла менее 100 мл, учитывали только дренажную кровопотерю. Если же операция эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава заканчивалась без дренирования раны, учитывали только интраоперационную кровопотерю. Во всех исследуемых выборках количество пациентов, прооперированных в условиях пневматического турникета или без дренирования раны не превышало 3%, при этом сравниваемые группы статистически значимо не отличались по этому показателю. Таким образом, представленные хирургические особенности не оказывали влияния на результат исследования.

#### Оценка периоперационных осложнений

При оценке осложнений учитывали следующие события: летальный исход, критические и некритические инциденты, а также неблагоприятные последствия.

**Критическим инцидентом** считали неблагоприятное событие, приведшее к быстрой декомпенсации какой-либо органной функции и/или летальному исходу. К таким осложнениям относились: ОКС, ТЭЛА, ОССН, декомпенсация ХСН, гемодинамически значимые аритмии, ОДН и постнаркозная дыхательная депрессия, острая ишемическая атака с развитием инсульта, делирий, острая почечная и печёночная недостаточность и другие подобные события. Все критические инциденты представляют непосредственную угрозу жизни и требуют экстренной интенсивной терапии.

К **некритическим инцидентам** относили возникшие во время операции или в ближайшем послеоперационном периоде органные дисфункции, которые были скорректированы стандартной терапией, либо купировались самостоятельно. Например, гипертензия с зарегистрированным НИАД более 180/110 или гипотония с систолическим АД менее 90, брадикардия с ЧСС  $\leq 55$  в 1 мин. или тахикардия с ЧСС  $\geq 100$  в 1 мин.; олигоурия с темпом диуреза менее 500 мл в сутки (20 мл/час) и другие аналогичные осложнения.

**Неблагоприятными последствиями** считали нежелательные события, которые могут сопровождать анестезию, но не представляют непосредственной угрозы жизни, купируются стандартной терапией или самостоятельно, однако приносят пациенту существенный психоэмоциональный дискомфорт. К таким событиям относили случаи послеоперационной тошноты и рвоты, мышечную дрожь, задержку мочеиспускания и прочие подобные события.

*Оценка болевого синдрома, эффективности анальгезии  
и потребности в наркотических анальгетиках*

Болевой синдром оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении (напряжение четырёхглавой мышцы бедра и попытка согнуть прооперированную конечность в коленном и тазобедренном суставе). Пациент самостоятельно отмечал уровень боли на шкале в покое (точка П) и движении (точка Д).

Качество обезболивания считалось хорошим, если в покое интенсивность боли была  $\leq 3$  баллов, удовлетворительным – при уровне боли от 3 до 5 баллов и неудовлетворительным, если болевой синдром превышал 5 баллов. Соответственно, при движении анальгезия считалась эффективной при интенсивности боли  $\leq 4$  баллов, удовлетворительной от 4 до 6 баллов и неудовлетворительной при 6 баллах и более.

Потребность в наркотических анальгетиках определяли в течение операционных суток, начиная с момента поступления в ПИТ и до 08.00 часов следующего утра. Определяли общее количество (мг) введённого тримепредина при возможности (в ретроспективных выборках) рассчитывали индивидуальную потребность в мг/кг массы тела.

Если больной в ближайшие после операции часы был переведён в отделение, то учитывали количество тримепредина, введённого в ПИТ, и количество трамадола, потребовавшегося пациенту в отделении, также до 08.00 утра первых послеоперационных суток. Ввиду того, что пациенты получали разные



наркотические анальгетики, расчёт производили в эквивалентных обезболивающих дозах морфина, принимая равными при в/м введении 10 мг морфина, 75 мг тримеперидина и 100 мг трамадола [13].

### Оценка психоэмоционального статуса

Психоэмоциональный статус оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS накануне операции (фон) и на 7 сутки после операции. Шкала содержит 14 вопросов, нечётные вопросы характеризуют тревогу, чётные вопросы – депрессию. На каждый вопрос имеется 4 варианта ответа, из которых пациент может выбрать только один. Каждому ответу соответствует количественная оценка в баллах от 0 до 4. После заполнения анкеты подсчитывается количество баллов отдельно по чётным и нечётным вопросам, которые суммируются, определяя итоговую количественную оценку уровня тревоги и депрессии.

Интерпретация результатов производится по ранжированию баллов. Если итоговое количество баллов по каждому блоку вопросов менее или равно 7, уровень тревоги и депрессии считается нормальным, количество баллов в пределах от 8 до 10 соответствует субклиническому уровню тревоги и депрессии, в случаях, когда количество баллов равно 11 или больше – результат расценивается как клиническое проявление тревоги и депрессии.

При анализе результатов по шкале HADS мы учитывали, как количественную (в баллах), так и качественную (по уровням) оценку тревоги и депрессии. При этом значимым исходом считали любое отклонение от нормы (более 7 баллов), то есть наличие у пациента субклинического или клинического уровня тревоги и депрессии.

### Оценка хронометрических данных

Длительность операции определяли от хирургического разреза до наложения последнего шва. Начало анестезии фиксировали с момента индукции в случаях

общей анестезии или с момента выполнения регионарной методики без учёта времени, затраченного на манипуляцию. Конец анестезии принимали вместе с окончанием операции.

Длительность манипуляции при выполнении регионарной блокады. Учитывали «чистое» время на выполнение манипуляции от местной анестезии кожи (если манипуляция выполнялась в сознании) или первого касания кожи иглой (если блокада выполнялась под общей анестезией) до наложения стерильной повязки. Не учитывали время на подготовку и обработку кожи антисептиком.

Длительность остаточной постнаркозной анальгезии определяли по промежутку времени между окончанием операции и первой дозой любого анальгетика, введённого по первой жалобе пациента на боль.

#### Оценка воспалительной реакции

Критериями для определения степени выраженности системной воспалительной реакции стали индивидуальный индекс реактивности для каждого из цитокинов и интегральный показатель уровня реактивности, рассчитанные по методике, разработанной в лаборатории системного воспаления института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН [3, 4].

В соответствие с методикой индивидуальный индекс реактивности (ИР) рассчитывали не менее чем для 3 из 5 показателей (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  и СРП) в зависимости от их концентрации в сыворотке крови и степени превышения ПДЗ. Нулевому значению ИР соответствуют показатели, не выходящие за ПДЗ нормы. Способ вычисления индивидуального ИР представлен в таблице 2.14.

Таблица 2.14 – Определение индивидуальных индексов реактивности

Фактор	ПДЗ нормы	Значения ИР по каждому фактору					
		1	2	3	4	5	6
ИЛ-8	<10 пг/мл	1 – 2,5 (10 – 25)	2,5 – 10 (25 – 100)	10 – 50 (100 – 500)	50 – 250 (500 – 2500)	>250 (>2500)	---
ИЛ-6	<5 пг/мл	1 – 2 (5 – 10)	2 – 8 (10 – 40)	8 – 40 (40 – 200)	40 – 200 (200 – 1000)	>200 (>1000)	---
ФНО $\alpha$	<8 пг/мл	1 – 2 (8 – 16)	2 – 5 (16 – 40)	5 – 20 (40 – 160)	20 – 100 (160 – 800)	>100 (>800)	---
ИЛ-10	<5 пг/мл	---	1 – 2 (5 – 10)	2 – 5 (10 – 25)	5 – 20 (25 – 100)	20 – 100 (100 – 500)	>100 (>500)
СРБ	<1 мг/дл	1 – 3	3 – 15	>15			

*Примечание: цифрами указаны степень увеличения ПДЗ (в разы), в скобках – конкретные значения концентраций в соответствие с методикой*

Затем суммировали три показателя с наибольшими значениями ИР и получали количественный интегральный показатель – коэффициент реактивности (КР), которому сопоставлен качественный интегральный показатель – уровень реактивности (УР), данные продемонстрированы в таблице 2.15

Таблица 2.15 – Интегральные показатели СВР и СВ

УР	КР (баллы)	Характеристика
0	0 – 1	Уровень нормы
1	2 – 4	Маргинальный уровень СВР практически исключает развитие острого СВ, характерен для протективной воспалительной реакции в ответ на локальное повреждение
2	5 – 7	Некритический уровень, являющийся фактором риска развития СВ или начальным его проявлением. В отдельных случаях ассоциирован с депрессивной фазой СВ
3	8 – 10	Условно критический уровень, характеризующий маргинальные проявления СВ, гиперреактивную форму «классического» воспаления или депрессивную (абсолютно критическую) фазу СВ
4	11 - 13	Критический уровень, подтверждающий развитие СВ, определяет высокий риск развития ПОН и других критических осложнений, характерен для гиперэргических фаз СВ.
5	14 – 16	Абсолютно критический уровень, подтверждающий развитие крайне критического для жизни состояния, независимо от значений шкал органной дисфункции

Для оценки местной воспалительной реакции определяли уровень цитокинов в образцах дренажной крови и проводили сравнительный анализ их концентрации

с соответствующими показателями, полученными из образцов периферической крови на этапах исследования.

### Оценка венозного русла нижних конечностей на наличие ТГВ

Для определения признаков тромбоза глубоких вен проводили обследование венозного русла нижних конечностей. Оценивали наличие болевого синдрома, его характер и степень выраженности, состояние кожных покровов, наличие периферических отёков, пробы Хоманса и Мозеса.

#### **2.5.2 Инструментальные методы обследования**

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выполняли перед выпиской больного из стационара на 10-14 сутки после операции и дополнительно при наличии клинических признаков ТГВ. Исследование проводили на ультразвуковой диагностической системе фирмы «Siemens»-«ACUSON CV70» по технологии производителя.

Предоперационный УЗИ скрининг пациенты выполняли самостоятельно по месту жительства и поступали в клинику с готовым протоколом УЗ исследования и заключением сосудистого хирурга.

Амбулаторное УЗИ вен нижних конечностей пациенты также выполняли самостоятельно через 35 дней после операции, протокол отправляли в клинику по почте или факсу, либо на электронный адрес, либо предоставляли на повторном приёме.

#### **2.5.3 Лабораторная диагностика**

##### Показатели системы гемостаза

Показатели системы гемостаза определяли перед операцией, затем сразу после вмешательства, далее на 1, 3, 7 и, если пациент не был выписан, на 14 сутки

после операции. Исследование выполняли клоттинговым методом на коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory, США).

Концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов определяли ортофенантролиновым методом с использованием наборов фирмы «Технология Стандарт» (ООО фирма «Технология Стандарт», Россия).

Тромбоэластографию выполняли на аппарате TEG 5000 (Haemoscop, США).

### Гематологические показатели

Контроль гематологических показателей осуществляли сначала при поступлении в стационар, сразу после операции, на 1, 2, 3, 7 и, если пациент ещё не был выписан, на 14 день после операции. Общий анализ крови выполняли на автоматических анализаторах КХ-21N (Sysmex, Япония; регистрационное удостоверение ФСЗ № 2003/989) с использованием оригинальных реагентов Sysmex и контрольных материалов ParaCheck (Streck, USA). Ретикулоциты подсчитывали в мазках после витальной окраски бриллиантовым крезиловым синим на 1000 эритроцитов с последующим расчетом абсолютного количества ретикулоцитов в литре.

Калькуляцию форменных элементов крови выполняли методом микроскопии мазка после окрашивания по Романовскому-Гимза.

### Концентрация цитокинов

Концентрацию цитокинов определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов BioSource (Бельгия), Hycult Biotech (Нидерланды), E-Bioscience (Австрия) и Bender Med Systems (Австрия). Для оценки локального воспаления – в сыворотке дренажной крови сразу после вмешательства, через 6 часов и на 1 сутки после операции. Для оценки системной воспалительной реакции – в сыворотке периферической крови: исходно перед операцией, сразу после операции, через 6 часов, на 1, 3, 7 и 14 послеоперационные сутки.

### **2.5.4 Социологические методы**

Метод анкетирования использовали при оценке психоэмоционального статуса. Анкета выдавалась на предоперационном осмотре и на 7 сутки после операции, заполнялась пациентом самостоятельно в условиях отсутствия медицинского персонала. В анкете указывались персональные данные пациента, такие как ФИО, возраст, а также номер истории болезни.

Опрос пациентов проводили с целью оценить удовлетворённость и степень комфорта пациента в процессе медикаментозной профилактики ВТЭО. Опрашивали пациентов очно в день выписки из стационара, на амбулаторном этапе по телефону (через 35 дней после операции) или очно на повторном приёме. Оценивали удобство приёма антикоагулянтной терапии по следующей шкале: очень удобно, удобно, нейтрально, неудобно и затрудняюсь ответить. Предлагалось также оценить удовлетворённость антикоагулянтной терапией в целом: удовлетворён и неудовлетворён, а также оставить любые комментарии по желанию пациента.

## **2.6 Статистический анализ данных**

Для анализа полученных данных использовали лицензионные копии программ:

1. BIOSTAT для IBM PC (Glantz SA, перевод на русский язык – М: «Практика», 1999).
2. AnalystSoft Ink., StatPlus – программа статистического анализа. Версия 2009. (см. [www.analystsoft.com/ru](http://www.analystsoft.com/ru)).
3. Для вычисления квантилей функции В-распределения использовался пакет MATLAB, пакет расширения Statistics toolbox, встроенная функция `betainv`.

Во всех случаях уровень значимости  $P\alpha$ , при котором отвергалась нулевая гипотеза был принят равным 0,05.

### ***2.6.1 Описательная статистика***

Параметры распределения количественных признаков определяли методами описательной статистики, рассчитывали среднее значение ( $m$ ) и стандартное отклонение ( $CO$ ) для величин, имеющих нормальное распределение; медиану ( $Me$ ), межквартильный интервал (широту –  $Q1$ ;  $Q3$ ) и размах (минимальное и максимальное значение –  $Min-Max$ ) в случаях, когда выборка не отвечала параметрам нормального распределения. Значение квартилей вычисляли по интерполяции ожидаемых значений вариационного с помощью внутреннего программного пакета (SPSS, NIST).

Проверку на нормальность проводили одновременно тремя критериями: Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса, Шапиро-Уилко и Д'Агостино. Если хотя бы один из трёх критериев не подтверждал нормальность распределения, то гипотезу о нормальности отклоняли, и выборку признавали негауссовой. В случаях межгруппового сравнения, когда хотя бы одна из выборок не подчинялась нормальному распределению, использовали непараметрический критерий.

### ***2.6.2 Сравнение независимых выборок***

Сравнение между двумя независимыми выборками осуществляли с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни при негауссовом распределении изучаемого признака.

Для сравнения трех и более групп в случае нормального распределения применяли дисперсионный анализ, в противном случае использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. После определения статистически значимых отличий выполняли множественные сравнения, различия между группами оценивали с помощью критерия Ньюмена-Кейлса или Данна.

В случаях недостаточной статистической мощности для подтверждения межгрупповых различий проводили преобразование данных путём объединения групп со схожими или значимыми клиническими признаками.

Для сравнения данных на этапах исследования (лечения) в пределах одной группы использовали дисперсионный анализ повторных изменений или его непараметрический аналог – критерий Фридмана. Для последующих множественных сравнений вводили поправку Бонферони или применяли критерий Ньюмена-Кейлса.

### ***2.6.3 Сравнение качественных признаков в независимых выборках***

При сравнении долей в двух группах по одному бинарному признаку использовали критерий  $Z$ , если количество наблюдений было меньше ста, а таблица сопряженности имела размер  $2 \times 2$ , применяли двусторонний вариант точного критерия Фишера.

При сравнении трёх и более групп и/или когда оцениваемый признак принимал больше чем два значения, пользовались критерием  $\chi^2$ . В случаях известных ограничений на использование критерия  $\chi^2$  выполняли предварительное преобразование таблиц сопряженности, объединяя данные по схожим клиническим признакам. Если после преобразования данных количество ячеек в таблице ожидаемых частот со значением меньше 5 превышало 20%, применяли множественные попарные сравнения с помощью критерия  $Z$  или двустороннего варианта точного критерия Фишера, вводили поправку Бонферони.

При сравнении качественных признаков в двух группах в ретроспективных выборках рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ, для проспективных выборок рассчитывали показатель относительного риска (ОР) и его 95% ДИ.

### ***2.6.4 Описание частоты событий***

Очевидно, что точечная оценка доли может быть недостаточно информативной для практикующего клинициста; кроме того, в случае, если в выборке наблюдалось 0 событий, точечная оценка доли равная нулю не отражает истинную вероятность события.



Частоту событий (осложнений, исходов и др.) представляли в виде процентов с указанием абсолютных величин, доли и её 95% доверительного интервала. В случаях, когда распределение числа событий хорошо аппроксимируется нормальным законом, использовали асимптотические оценки для границ доверительных интервалов. В случае неприменимости известных асимптотических формул использовали закон точного биномиального распределения и соответствующие формулы для нахождения границ 95%-х доверительных интервалов.

Нижняя и верхняя границы 95%-го доверительного интервала определяется соответственно, как 0.025- и 0.975-квантиль В-распределения с нижеприведенными параметрами:

- $m$  и  $n - m + 1$  для нижней границы,
- $m + 1$  и  $n - m$  для верхней границы.

Здесь  $n$  – число наблюдений (т. е. объем выборки),  $m$  – число произошедших событий.

Функция В-распределения  $I_x(a, b)$  зависит от двух положительных параметров  $a$  и  $b$  и определяется на отрезке  $0 \leq x \leq 1$  формулой

$$I_x(a, b) = \frac{1}{B(a, b)} \int_0^x t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt,$$

где  $B(a, b)$  – так называемая функция Эйлера

$$B(a, b) = \int_0^1 t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt.$$

Для вычисления квантилей функции В-распределения использовался пакет MATLAB, пакет расширения Statistics toolbox, встроенная функция betainv.

Доли и доверительные интервалы представлены в тексте с точностью соответствующей размеру каждой выборки.

### ***2.6.5 Вторичный анализ данных и ограничения исследования***

В результате первичного анализа по обозначенным в протоколах критериям были получены вторичные статистически значимые тенденции, представляющие клинический интерес.

Полученные данные были рассмотрены в процессе вторичной статистической обработки, включая некоторые виды субпопуляционного анализа и сравнения неоднородных групп по дополнительным критериям оценки.

Во всех случаях вторичного анализа выводы следует интерпретировать с осторожностью и не интерполировать предварительные результаты на изучаемую популяцию до проведения отдельных самостоятельных исследований, не входящих в задачи представленной работы.

## **2.7 Конфликт интересов**

Многоцентровой проект «Территория безопасности от венозных тромбоемболических осложнений» проходил при поддержке компании «Санофи-Авентис».

Автор сообщает о самостоятельном анализе данных, полученных из выборки «УНИИТО», и их сравнении с общероссийскими итогами, отсутствие спонсорской поддержки и влияния представителей компании «Санофи-Авентис» на анализ и интерпретацию полученных результатов.

Автор сообщает об участии в российском проспективном многоцентровом неинтервенционном исследовании «Сопрано» (регистрационный номер ХА2011-01RU), которое проходило при поддержке компании «Байер», и об отсутствии влияния представителей компании на анализ и результаты диссертационной работы.

### ГЛАВА 3

## ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА КАК СРЕДСТВО КОНСЕРВАТИВНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВА

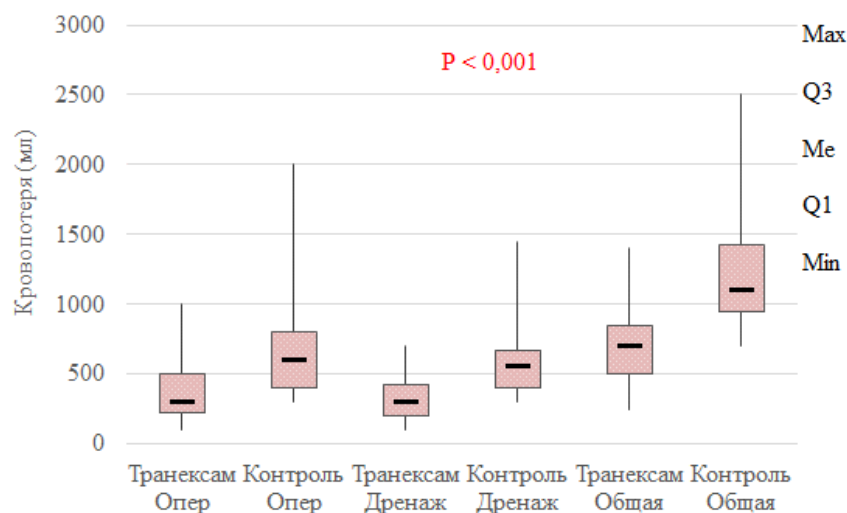
### 3.1 Общая оценка эффективности консервативного гемостаза

Для начальной оценки ТК, как средства фармакологического гемостаза, нами был произведён анализ её эффективности при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава в общей популяции пациентов (ретроспективный анализ, выборка 1Р).

#### *3.1.1 Объём кровопотери и потребность в гемотрансфузии*

Использование ТК сопровождалось статистически и клинически значимым снижением объёма наружной кровопотери ( $p < 0,001$ ). Метод продемонстрировал сравнимую эффективность в отношении уменьшения как интраоперационной, так и дренажной кровопотери. Медиана (Q1; Q3) объёма интраоперационной кровопотери была зарегистрирована на уровне 300 (225; 500) мл в группе «Транексам» против 600 (400; 800) мл в группе контроля. Объём излившейся по дренажам крови составил 300 (200; 425) мл и 550 (400; 675) мл в основной и контрольной группах соответственно.

Таким образом, общая наружная кровопотеря, измеренная за операционные сутки, была на 36% меньше в группе с фармакологическим гемостазом, медиана (Q1; Q3) её объёма составила 700 (500; 850) мл против 1100 (950; 1425) мл в группе «Контроль». Данные проиллюстрированы на рисунке 3.1.



*Критерий Манна-Уитни*

Рисунок 3.1 – Объём наружной кровопотери

Существенное снижение объёма кровопотери повлекло за собой значимое уменьшение потребности в донорской крови. В группе, где использовалась ТК, показания к гемотрансфузии были выставлены только 2 из 45 пациентов (4% с 95% ДИ от 0,5% до 15,2%), которым было перелито всего 3 дозы аллогенной крови, в то время как в контрольной группе переливание понадобилось 26 из 45 больных, что составляет 58% (95% ДИ от 41% до 74%), которым в общей сложности было перелито 57 доз донорской крови ( $p < 0,001$ ).

Потребность в аллогенной трансфузии, выраженная через ОШ = 0,03 (95% ДИ от 0,01 до 0,16). Это свидетельствует о статистически значимой и многократно меньшей вероятности переливания донорской крови в группе «Транексам» по сравнению с контрольной и ассоциируется со снижением потенциального риска гемотрансфузионных осложнений, если за единицу риска принимать факт трансфузии одной дозы крови.

Необходимость в плазмотрансфузии возникла только в контрольной группе, где 4 пациентам из 45 (9% с 95% ДИ от 1% до 17%) было перелито 13 доз СЗП. Однако статистически значимых различий по доле больных, которым потребовалось переливание плазмы, не найдено ( $p = 0,117$ ).

### 3.1.2 Анализ гематологических показателей и оценка общей периоперационной кровопотери

Данные статистического анализа гематологических показателей у пациентов выборки 1Р представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Гематологические показатели на этапах исследования (выборка 1Р)

*Среднее значение (СО), критерий Стьюдента*

Этап исследования	Транексам (n=45)	Контроль (n=45)	P
<i>Гемоглобин (г/л)</i>			
Фон	134 (13)	135 (13)	0,866
После операции	110 (13)	104 (16)	0,084
1 сутки	103 (14)	100 (11)	0,291
2 сутки	100 (13)	97 (13)	0,291
3 – 5 сутки	98 (14)	94 (10)	0,185
7 – 9 сутки	106 (13)	109 (10)	0,378
12 – 15 сутки	111 (11)	110 (12)	0,698
<i>Гематокрит (%)</i>			
Фон	41,4 (3,9)	39,3 (4,2)	<b>0,014</b>
После операции	33,8 (3,9)	30,3 (5,1)	<b>&gt;0,001</b>
1 сутки	31,4 (4,3)	28,9 (3,7)	<b>0,004</b>
2 сутки	30,4 (3,7)	27,8 (3,5)	<b>0,001</b>
3 – 5 сутки	30,2 (4,3)	27,4 (2,7)	<b>0,001</b>
7 – 9 сутки	32,9 (4)	30,3 (2,8)	<b>0,002</b>
12 – 15 сутки	34,3 (3,8)	32,65 (3,3)	0,082

Динамика гематологических показателей носила однонаправленный характер в исследуемых группах в течение всего времени наблюдения.

Исходно уровень гемоглобина статистически значимо не отличался между группами, в отличие от уровня гематокрита, который был ниже в группе контроля на 2,1%. Тем не менее, фоновые показатели находились в пределах нормальных

значений у всех пациентов, поэтому наличие статистической разницы на этом этапе не представляет клинического интереса.

Сразу после операции гематологические показатели умеренно снижались, отрицательная динамика сохранялась до 3-5 суток после операции, когда концентрация гемоглобина и гематокрит достигали минимальных значений: -27% и -30% по сравнению с фоновыми значениями в основной и контрольной группе соответственно ( $p < 0,001$ ). Затем уровни Hb и Ht демонстрировали тенденцию роста, при этом за всё время наблюдения они были выше в основной группе по сравнению с контрольной. На момент выписки из стационара большинство пациентов имели послеоперационную анемию лёгкой степени. Динамика гематологических показателей представлены на рисунке 3.2.

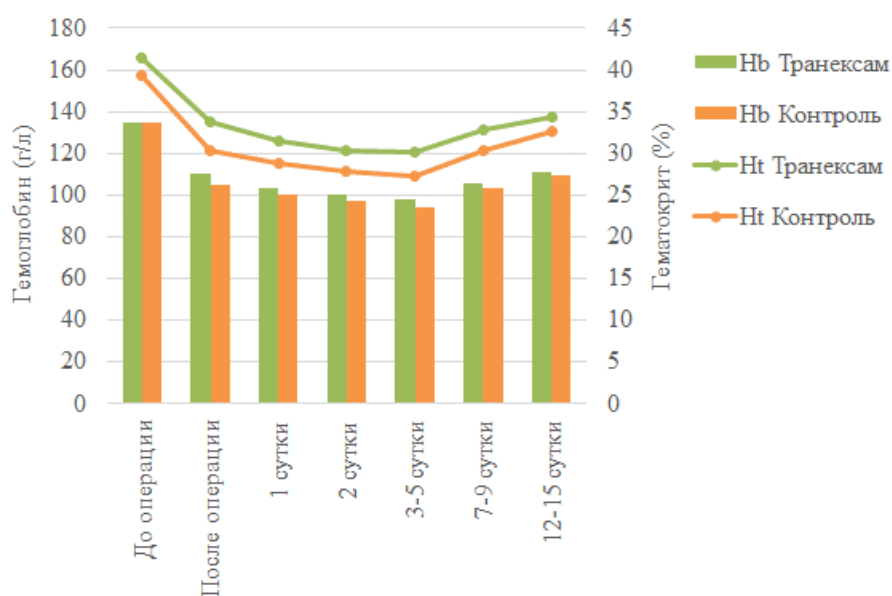


Рисунок 3.2 – Динамика гематологических показателей

Следует отметить, что удовлетворительный уровень гематологических показателей в группе контроля был обеспечен за счёт гемотрансфузии более, чем у половины больных – 58%, с чем, вероятно, и связано отсутствие статистически значимых отличий по уровню гемоглобина.

Напротив, показатели гематокрита в исследуемых группах отличались статистически значимо на всех этапах исследования, обнаружив сравнимые

показатели только к моменту выписки пациентов из стационара. При этом наибольшая разница по уровню гематокрита наблюдалась сразу после операции и на 3-5 сутки после вмешательства.

Представляется важным, что послеоперационный уровень Ht отражает не только интраоперационную кровопотерю, но и степень гемодилюции, в то время как к 3-5 суткам после операции, когда большинство пациентов уже не получают инфузионную терапию, а ОЦК достигает предоперационных значений, уровень Hb отражает истинный объём кровопотери с учётом всех внутренних и скрытых потерь. Дополнительная трансфузия аллогенной крови, как правило, требуется пациентам именно в эти сроки.

На этом основан метод расчёта общей периоперационной кровопотери по методу Nadler и соавт. [203, 204, 205], объём которой определяется по уровню экстравазального гемоглобина к 3-5 суткам после операции. Важно, что этот метод учитывает не только исходный и послеоперационный Hb, но и донорский, полученный пациентом при переливании крови.

У 35 пациентов в основной группе и у 37 в контрольной был рассчитан объём кровопотери по методу Nadler. Полученные данные свидетельствуют о серьёзной недооценке общей периоперационной кровопотери с учётом внутренних и скрытых потерь. В группе «Транексам» среднее значение (СО) объёма расчётной кровопотери составило 1550 (600) мл против 700 (250) мл общей наружной кровопотери, определённой за операционные сутки ( $p < 0,001$ ). Также и в контрольной группе: медиана (Q1; Q3) объёма расчётной периоперационной кровопотери составила 1700 (1400; 2150) мл против 1100 (950; 1425) мл наружной кровопотери за операционные сутки ( $p < 0,001$ ). Таким образом, истинный объём периоперационной кровопотери превосходил видимую наружную кровопотерю на 120% и 54% в основной и контрольной группе соответственно.

Следует отметить, что общая периоперационная кровопотеря, определённая по методу Nadler, была меньше в группе, где использовалась ТК, по сравнению с контрольной, однако статистически значимо не различалась, в отличие от общей

наружной кровопотери, определённой за операционные сутки. Это может быть связано с невысокой статистической мощностью, так как рассчитать этот показатель удалось не у всех пациентов. Данные представлены на рисунке 3.3.

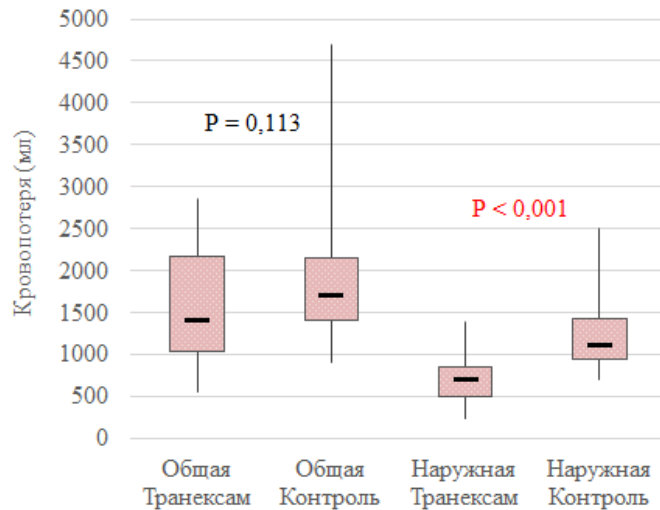


Рисунок 3.3 – Общая периоперационная и наружная кровопотеря

### ***3.1.3 Фармакоэкономические аспекты использования транексамовой кислоты***

Нами была произведена фармакоэкономическая оценка затрат на консервативный гемостаз и трансфузионную терапию в ценах, фиксированных на период извлечения ретроспективной выборки (январь 2009 г.)<sup>14</sup>.

При расчёте были учтены затраты 1-го и 2-го уровней, то есть непосредственная стоимость курса лечения и расходных материалов, а также количество операций, выполняемых в тот период. Не учитывались затраты на терапию осложнений (зарегистрировано не было), волемическое возмещение кровопотери (недостаточно данных) и затраты 3-го уровня, связанные с госпитализацией.

<sup>14</sup> Для фармакоэкономической оценки здесь и далее использовался метод минимизации затрат



Определение средней стоимости лечения одного пациента в основной и контрольной группе осуществляли исходя из цен по заключённым договорам с поставщиками медикаментов, расходных материалов и услуг станции переливания крови. Были учтены следующие затраты:

1. Донорские эритроциты и СЗП
2. Индивидуальный подбор крови
3. Фенотипирование крови
4. Транексам
5. Система для переливания крови
6. Катетер внутривенный периферический

Сравнительные результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Фармакоэкономическая оценка затрат

Группа	Затраты	Экономия на 1 больного	Экономия на 100 больных	Экономия за год (380 операций)
Транексам	1861 руб.	---	---	
Контроль	1656 руб.	205 руб.	20 500 руб.	77 900 руб.

Полученные данные демонстрируют небольшую экономию средств. Однако клинические преимущества, связанные со снижением потенциального риска гемотрансфузионных осложнений, имеют безусловный приоритет перед представленной экономической выгодой. Наряду с этим, можно предположить, что учёт затрат на волевическое возмещение может обеспечить лучшее экономическое преимущество за счёт снижения расходов на коллоидные растворы для компенсации большей кровопотери в контрольной группе.

Таким образом, полученные в ходе первичного ретроспективного анализа данные свидетельствуют о том, что транексамовая кислота является эффективным методом консервативного гемостаза при операциях эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава.

Превентивное использование ТК на 36% уменьшает объём наружной периоперационной кровопотери, минимизирует потребность в переливании донорской крови и на 11% снижает затраты на трансфузионную терапию.

### **3.2 Оценка эффективности консервативного гемостаза в зависимости от особенностей операции, этиологии и популяционных характеристик пациентов**

Полученные в ходе первичного анализа данные хорошо согласуются с литературными сведениями об эффективности ТК в отношении минимизации кровопотери и снижения потребности в переливании донорской крови при ортопедических операциях, однако возможности метода определяются не только фармакологическими свойствами конкретного препарата.

Факторами, влияющими на эффективность консервативного гемостаза, могут быть объём и характер выполняемой операции, особенности, связанные с этиологией заболевания и популяционными различиями у пациентов, подвергающихся операции эндопротезирования, а также схема и режим дозирования ТК.

Для решения поставленных в работе задач нами был проведён субпопуляционный анализ эффективности и безопасности ТК в условиях стандартного первичного эндопротезирования у пациентов с идиопатическим коксартрозом и при расширенных вмешательствах у больных с диспластическим коксартрозом (ретроспективный анализ, выборка 2Р).

#### ***3.2.1 Анализ структуры кровопотери***

Независимо от факта применения ТК объём общей наружной кровопотери в популяции пациентов с диспластическим коксартрозом (ДК) был больше, чем у больных с идиопатическим коксартрозом (ИК). Среди пациентов, оперированных в условиях фармакологического гемостаза, медиана (Q1; Q3) объёма кровопотери была зарегистрирована на уровне 750 (550; 1050) мл у больных с ДК против 650

(500; 800) мл у больных с ИК. Также и в контрольных группах у пациентов с диспластическим и идиопатическим коксартрозом объём кровопотери составил 1200 (850; 1600) мл и 1000 (850; 1150) мл соответственно. Данные проиллюстрированы на рисунке 3.4.

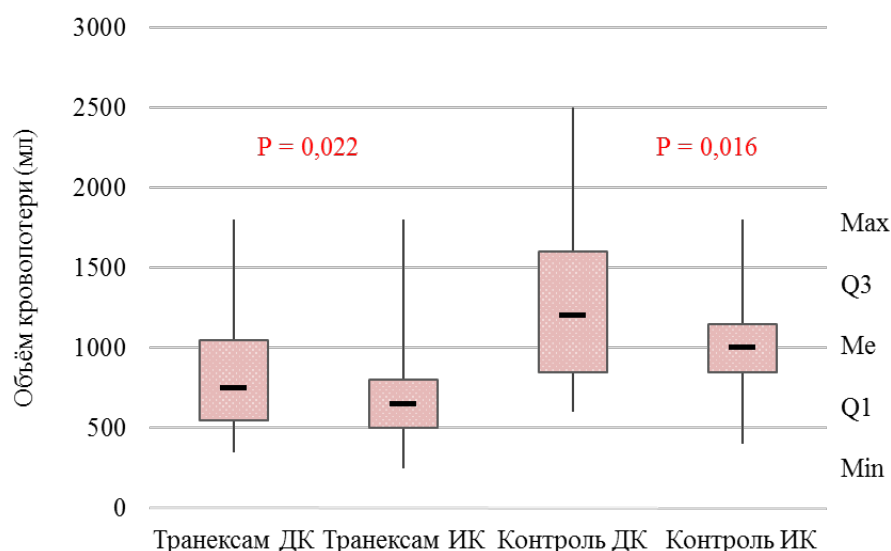


Рисунок 3.4 – Общая наружная кровопотеря при ДЖ и ИК

Подобная картина отражает особенности, характерные для расширенного объёма операции у больных с дисплазией вертлужной впадины. Следствием этого является увеличение времени оперативного вмешательства и степени периоперационной кровопотери, что предопределяет повышенную травматичность первичного эндопротезирования для этой категории пациентов.

Несмотря на разный объём и технические особенности первичного эндопротезирования у пациентов с идиопатическим и диспластическим коксартрозом, ТК продемонстрировала сравнимую эффективность в отношении снижения наружной кровопотери, как интраоперационной, так и дренажной. Данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Структура и объём наружной периоперационной кровопотери

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Кровопотеря	Транексам	Контроль	P
<i>Диспластический коксартроз</i>			
Интраоперационная	500 (313; 700)	700 (400; 1000)	0,008
Дренажная	250 (200; 350)	500 (400; 625)	<0,001
Общая	750 (550; 1050)	1200 (850; 1600)	<0,001
<i>Идиопатический коксартроз</i>			
Интраоперационная	350 (250; 450)	500 (375; 700)	0,001
Дренажная	250 (200; 350)	500 (325; 625)	<0,001
Общая	650 (500; 800)	1000 (850; 1150)	<0,001

У 75% (64 из 85) пациентов с ДК и 63% (53 из 84) с ИК была определена общая периоперационная кровопотеря по методу Nadler. Так же, как и в описанной выше общей популяции больных, можно утверждать о серьёзной недооценке истинного объёма кровопотери с учётом внутренних и скрытых потерь.

Во всех случаях общая периоперационная кровопотеря статистически и клинически значимо превышала объём наружной кровопотери, зафиксированной в течение операционных суток. У пациентов с ДК, оперированных в условиях фармакологического гемостаза, её медиана (Q1; Q3) составила 1300 (1050; 1560) мл против 750 (550; 1050) мл; у пациентов без использования ТК – 1800 (1525; 2625) мл и 1200 (850; 1600) мл соответственно ( $p < 0,001$ ). В популяции больных ИК медиана (Q1; Q3) объёма общей периоперационной кровопотери составила 1030 (700; 1300) мл, наружной – 650 (500; 800) мл у оперированных в условиях консервативного гемостаза; соответствующие значения в контрольной группе больных ИК были определены на уровне 1860 (1500; 2100) мл против 1000 (850; 1150) мл ( $p < 0,001$ ).

В отличие от общей популяции больных (выборка 1Р), субпопуляционный анализ пациентов с ИК и ДК подтвердил наличие статистически значимой разницы по объёму общей периоперационной кровопотери, рассчитанной по методу Nadler,

между группами «Транексам» и «Контроль», что свидетельствует об эффективности метода консервативного гемостаза ТК, как в отношении стандартного, так и в отношении расширенного объёма операции при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава. Данные представлены на рисунке 3.5.

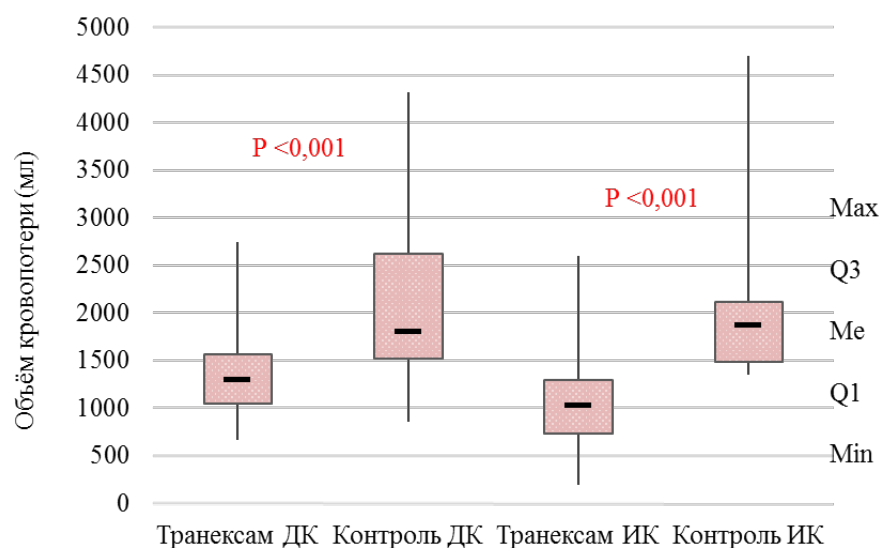


Рисунок 3.5 – Общая периоперационная кровопотеря по методу Nadler

### 3.2.2 Оценка эффективной дозы транексамовой кислоты

В этой связи представляет интерес определение эффективной дозы ТК для стандартных и расширенных вмешательств. Общая суточная доза ТК (предоперационная и введённая после операции) статистически значимо не отличалась между популяциями больных с ДК и ИК ( $p = 0,723$ ). Она колебалась в пределах от 16 до 50 мг/кг, среднее значение (СО) дозы ТК было зарегистрировано на уровне 32 (8) мг/кг и 31(6) мг/кг для пациентов с ДК и ИК соответственно. Мы провели регрессионный анализ зависимости объёма кровопотери от общей суточной дозы ТК отдельно в популяции больных с ДК и ИК. Данные представлены на рисунке 3.6.

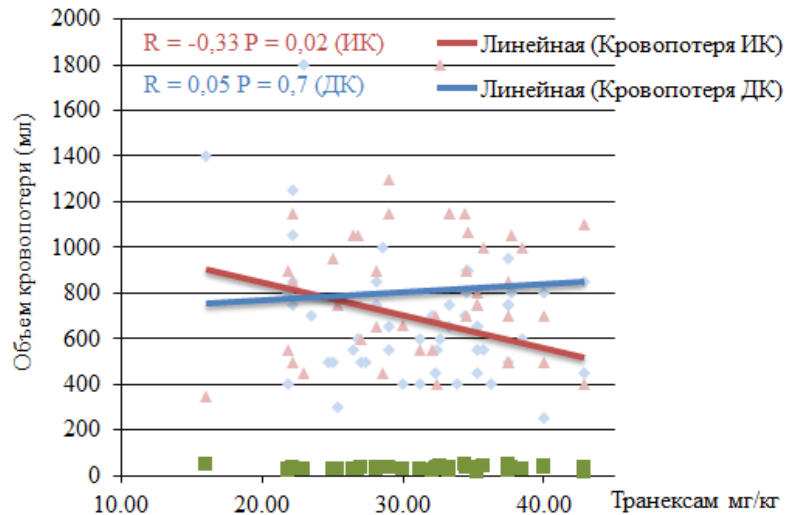


Рисунок 3.6 – Зависимость доза-эффект ТК

Результаты анализа свидетельствуют о наличии статистически и клинически значимой зависимости объёма кровопотери от дозы ТК при стандартном первичном эндопротезировании у пациентов с ИК, в то время как при расширенных вмешательствах у пациентов с ДК, зависимости доза-эффект не выявлено. Средняя разовая доза (СО) ТК в обеих популяциях колебалась в пределах от 15 (3) до 16 (4) мг/кг с максимальным размахом от 8 до 28 мг/кг. Можно предположить, что при операциях повышенной травматичности её возможности в отношении минимизации кровопотери ограничены, в то время как при стандартном эндопротезировании представляет клинический интерес определение максимально эффективной и безопасной дозы ТК.

Таким образом, результаты проведённого анализа свидетельствуют, что ТК является эффективным средством консервативного гемостаза как при первичном стандартном эндопротезировании тазобедренного сустава, так и при расширенных вмешательствах. Однако её возможности в отношении минимизации кровопотери при операциях повышенной травматичности могут быть ограничены и требуют дальнейшего изучения.

### 3.2.3 Анализ гематологических показателей и потребности в аллогенной трансфузии

Данные статистического анализа гематологических показателей у пациентов в выборке 2Р представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Гематологические показатели на этапах исследования (выборка 2Р)

*Среднее значение (СО), критерий Стьюдента*

Этап исследования	Транексам (n=51)	Контроль (n=33)	Р
<i>Гемоглобин (г/л) – ИК</i>			
Фон	138 (13)	134 (15)	0,397
После операции	117 (17)	107 (16)	0,007
1 сутки	114 (15)	100 (12)	<0,001
2 сутки	112 (14)	94 (13)	<0,001
3 – 5 сутки	113 (16)	90 (8)	<0,001
7 – 9 сутки	113 (15)	98 (11)	<0,001
12 – 14 сутки	114 (22)	105 (10)	0,072
<i>Гематокрит (%) – ИК</i>			
Фон	41,7 (3)	40 (4)	0,111
После операции	34,9 (4,8)	31,7 (4,7)	0,005
1 сутки	34 (4)	29,7 (3,6)	<0,001
2 сутки	33,3 (3,9)	27,7 (3,8)	<0,001
3 – 5 сутки	33,7 (3,8)	26,9 (2,6)	<0,001
7 – 9 сутки	34,1 (4,3)	29 (3)	<0,001
12 – 14 сутки	35,2 (4,1)	31,8 (2,5)	<0,001
<i>Гемоглобин (г/л) – ДК</i>			
Этап исследования	Транексам (n=44)	Контроль (n=41)	Р
Фон	133 (12)	136 (9)	0,179
После операции	102 (15)	98 (15)	0,183
1 сутки	98 (13)	97 (13)	0,882
2 сутки	96 (14)	92 (13)	0,272
3 – 5 сутки	96 (14)	92 (11)	0,256
7 – 9 сутки	99 (9)	98 (11)	0,675
12 – 14 сутки	109 (12)	109 (9)	0,863

## Продолжение таблицы 3.4

Среднее значение (СО), критерий Стьюдента

Этап исследования	Транексам (n=44)	Контроль (n=41)	P
<i>Гематокрит (%) – ДК</i>			
Фон	39,2 (3,8)	39,8 (2,7)	0,420
После операции	30,2 (4,5)	28,6 (5)	0,148
1 сутки	29,1 (4,1)	28,5 (4,1)	0,511
2 сутки	28 (4,5)	26,7 (4,1)	0,165
3 – 5 сутки	28,4 (4,3)	27,3 (3,8)	0,284
7 – 9 сутки	29,4 (3,4)	28,9 (3,2)	0,527
12 – 14 сутки	32,5 (4,1)	32,2 (2,2)	0,739

Динамика гематологических показателей продемонстрировала однонаправленную тенденцию как в группах сравнения, так и в популяциях пациентов с ДК и ИК и была сравнима с динамикой в общей популяции больных (выборка 1Р), представленной в предыдущем разделе.

Минимальные значения Нв и Нт были зарегистрированы на 3-5 сутки после операции и обусловлены общей периоперационной кровопотерей с учётом скрытых и внутренних потерь. В эти сроки пациентам требовалась дополнительная трансфузия аллогенной крови, после чего гематологические показатели имели тенденцию к росту. На момент выписки из стационара у большинства пациентов имелась анемия лёгкой степени.

Однако, несмотря на схожую тенденцию, в популяции пациентов с ИК гематологические показатели после операции в группе «Транексам» статистически значимо отличались от средних значений в группе контроля, в то время как в популяции пациентов с ДК, статистически значимых отличий не выявлено. Это связано с бóльшим объёмом кровопотери в популяции больных с ДК и, как следствие, с большей потребностью в переливании крови, особенно в контрольной группе, где удовлетворительные значения Нв и Нт были обеспечены у большинства пациентов за счёт аллогенной трансфузии.



При первичном стандартном эндопротезировании в популяции пациентов с ИК переливание донорской крови на фоне консервативного гемостаза понадобилось всего 4 пациентам из 51 (8%, 95% ДИ от 2,2% до 18,9%), которым было перелито только лишь 7 доз аллогенных эритроцитов. Напротив, у пациентов, которым ТК не вводилась, трансфузия понадобилась почти половине больных – 15 из 33 (45,5%, 95% ДИ от 25% до 65%), которым в общей сложности было перелито 34 дозы крови ( $p < 0,001$ ). Потребность в гемотрансфузии выраженная через отношение шансов составляет 0,1 (95% ДИ от 0,03 до 0,36), что также свидетельствует о статистически значимом снижении потребности в аллогенной трансфузии.

Также и в популяции пациентов с ДК потребность в гемотрансфузии была статистически значительно ниже в группе «Транексам» по сравнению с группой «Контроль» ( $p < 0,001$ ). Донорская трансфузия понадобилась 5 пациентам из 44 (11%, 95% ДИ от 3,8% до 24,6%) в основной группе, которым было перелито 14 доз крови, в то время как в контрольной группе 27 пациентам из 41 (66%, 95% ДИ от 49% до 83%) перелили 78 доз эритроцитов; ОШ = 0,07 (с 95% ДИ от 0,02 до 0,21).

Необходимость в переливании плазмы возникла только в популяции пациентов с ДК и только в контрольной группе, где 4 пациентам из 41 (10%, 95% ДИ от 2,7% до 23,1%) было перелито 9 доз СЗП ( $p = 0,107$ ).

Таким образом, в популяции пациентов с ИК общая потребность в гемотрансфузии составила 23% (19 из 84; 95% ДИ от 14,2% до 33,1%), в то время как среди пациентов с ДК – 38% (32 из 85; 95% ДИ от 26% до 49%).

Потребность в аллогенной трансфузии, выраженная через ОШ, составила 0,48 с 95% ДИ от 0,25 до 0,95, что свидетельствует о статистически значимой меньшей потребности в переливании донорской крови у больных с ИК по сравнению с пациентами, оперированными по поводу ДК.

Очевидно, что снижение потребности в переливании компонентов донорской крови сопровождается снижением потенциального риска гемотрансфузионных осложнений, если за единицу риска принимать факт трансфузии одной дозы

донорской крови. Полученные в виде ОШ и их 95% ДИ данные убедительно свидетельствуют о статистически значимом снижении риска.

Таким образом, динамика гематологических показателей отражает общую для всех популяций тенденцию, обусловленную постгеморрагической анемией, и демонстрирует нормальный компенсаторный ответ системы гемопоеза на операционную травму. Использование ТК с целью консервативного гемостаза снижает потребность в переливании донорской крови и уменьшает потенциальный риск гемотрансфузионных осложнений. При этом пациентам с ДК для компенсации послеоперационной анемии требуется большее количество аллогенных трансфузий по сравнению с больными ИК.

### ***3.2.4 Клинические и экономические преимущества метода консервативного гемостаза***

Помимо уменьшения потребности в аллогенной трансфузии представляет интерес ряд других клинических преимуществ, связанных с минимизацией кровопотери на фоне консервативного гемостаза.

Так, уменьшение интраоперационной кровопотери сопровождалось статистически значимым снижением длительности операционной сессии как при стандартном, так и при расширенном объёме оперативного вмешательства. Вероятно, это связано с улучшением состояния операционного поля (так называемая «сухая рана»), что позволило хирургической бригаде быстрее закончить операцию. В любом случае, сокращение времени операции всегда ассоциирует со снижением её травматичности. Данные о длительности операции и анестезии представлены на рисунках 3.7 и 3.8.

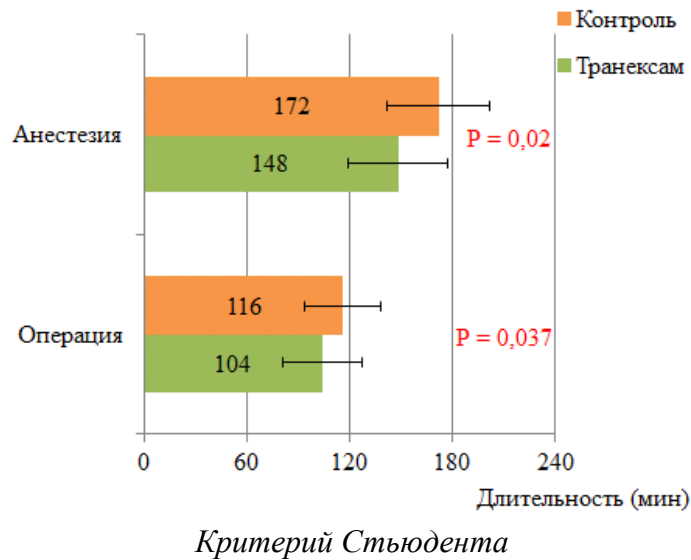


Рисунок 3.7 – Длительность операционной сессии при ИК

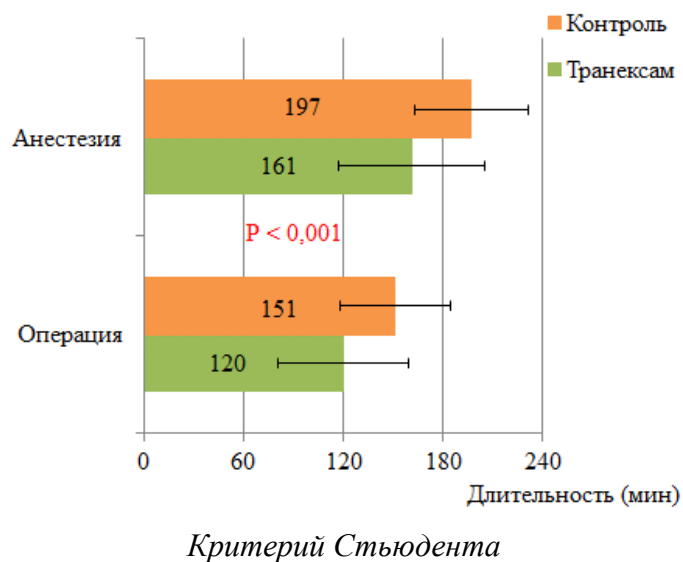


Рисунок 3.8 – Длительность операционной сессии при ДК

Другое преимущество касается расхода инфузионных сред у пациентов с диспластическим коксартрозом. Суточный расход кристаллоидов и коллоидов был меньше в группе «Транексам» по сравнению с контрольной, при этом потребность в коллоидных растворах, которая в первую очередь связана с возмещением кровопотери, была статистически значимой и отличалась от таковой в группе контроля на 42%. Данные проиллюстрированы на рисунке 3.9.

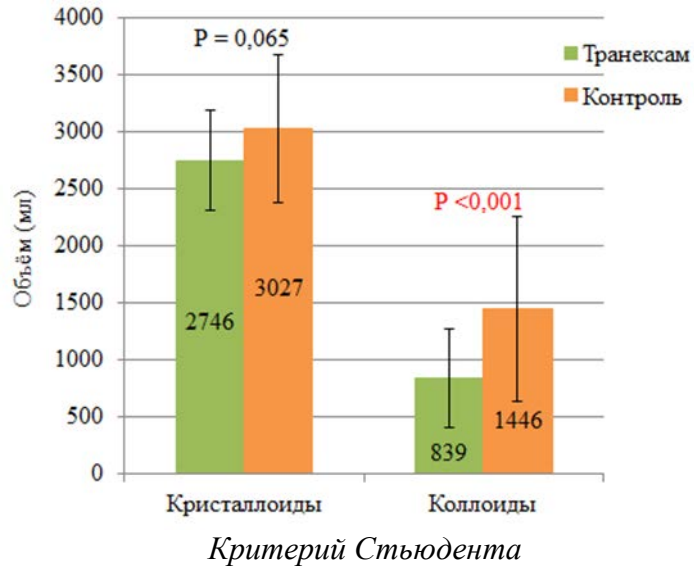


Рисунок 3.9 – Суточный расход инфузионных сред у пациентов с ДК

Результатом клинических преимуществ стало снижение стоимости периоперационной терапии при операциях первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с ДК.

Фармакоэкономическая оценка затрат на инфузионно-трансфузионную терапию продемонстрировала существенную – на 51% – экономию, связанную с применением метода фармакологического гемостаза.

При расчёте были учтены затраты 1-го и 2-го уровней на:

1. Донорские эритроциты
2. Свежезамороженную плазму
3. Фенотипирование крови
4. Индивидуальный подбор крови
5. Транексам
6. Кристаллоиды
7. Коллоиды
8. Система для переливания крови
9. Катетер внутривенный периферический

Расчёт производился в ценах, фиксированных на момент извлечения выборки, (январь 2011 г.) по заключённым договорам на услуги станции

переливания крови и поставки медикаментов и расходных материалов, с учётом текущей оперативной активности по операциям эндопротезирования. Сравнительные результаты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Фармакоэкономическая оценка затрат

Группа	Затраты	Экономия на 1 больного	Экономия на 100 больных	Экономия за год (700 операций)
Транексам	6997 руб.	---	---	
Контроль	3436 руб.	3561 руб.	356 100 руб.	2 492 700 руб.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа продемонстрировали эффективность ТК в отношении уменьшения кровопотери как при стандартном первичном эндопротезировании у больных ИК, так и при расширенном объёме вмешательства у пациентов с ДК.

Полученные данные позволяют предположить, что в случаях стандартного объёма операции эффективность методики напрямую зависит от общей суточной дозы ТК, в то время как при расширенных вмешательствах возможности метода могут быть ограничены. В любом случае, обоснование оптимального режима дозирования ТК требует отдельного изучения.

Использование консервативного гемостаза обеспечивает ряд преимуществ, таких как: уменьшение потребности в донорской крови и снижение потенциального риска гемотрансфузионных осложнений; сокращение времени операционной сессии и ассоциированной с ней травматичности вмешательства; существенное сокращение затрат на инфузионно-трансфузионную терапию.

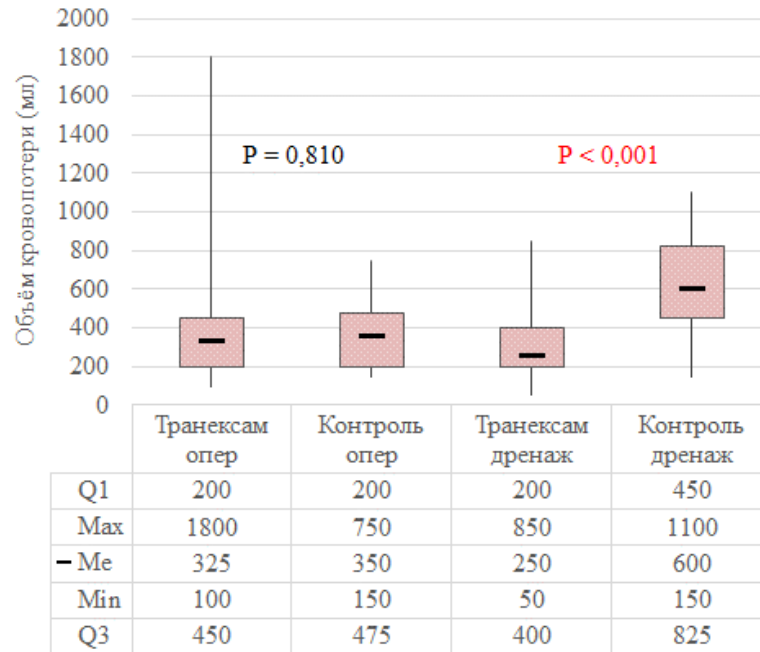
### **3.3 Особенности использования транексамовой кислоты при первичном стандартном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов**

Первичное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов при ИК, АНГБ или гонартрозе вследствие ДОА в подавляющем большинстве случаев не сопровождается техническими особенностями и выполняется в стандартном объеме. Для оценки эффективности и безопасности ТК был проведен сравнительный анализ между пациентами, оперированными в условиях фармакологического гемостаза ТК и без него (проспективное исследование, выборка 1П).

#### ***3.3.1 Анализ структуры кровопотери и потребности в геотрансфузии***

Общая наружная кровопотеря, измеренная за операционные сутки, была статистически и клинически значимо меньше в группе, где использовалась ТК, по сравнению с контрольной группой. Медиана (Q1; Q3) её объёма составила 570 (500; 800) мл против 1000 (700; 1200) мл соответственно.

В отличие от данных, полученных в ретроспективных выборках, снижение суточной кровопотери произошло за счёт уменьшения объёма крови, излившейся по дренажам в послеоперационном периоде, в то время как интраоперационная кровопотеря статистически значимо не отличалась в исследуемых группах. Данные представлены на рисунке 3.10.



*Критерий Манна-Уитни*

Рисунок 3.10 – Структура кровопотери

Полученные данные, вероятно, свидетельствуют не только об эффективности консервативного гемостаза, но также и о значительном улучшении хирургических технологий с момента извлечения ретроспективных выборок. Опытная хирургическая бригада, современный инструментарий, тщательный хирургический гемостаз, использование навигационных методов позволили сократить время операции, интраоперационную кровопотерю и, как следствие, травматичность при стандартном первичном эндопротезировании.

Действительно, при сравнении данных о кровопотере за 5 лет (с 2009 по 2013 годы), полученных из ретроспективных (1Р и 2Р) и проспективной (1П) выборок, очевидным становится независимое от применения ТК снижение наружной интраоперационной кровопотери в контрольной группе при первичном стандартном эндопротезировании, в то время как кровопотеря по дренажам за 5-летний период наблюдения имела статистически значимую тенденцию к увеличению.

В данном случае динамика дренажной кровопотери демонстрирует общие особенности ортопедических вмешательств, когда, в силу известных причин,

кровотечение из кости продолжается в ближайшие часы после операции, при этом объём излившейся крови равен или даже превосходит интраоперационные потери. Данные представлены на рисунках 3.11 и 3.12.

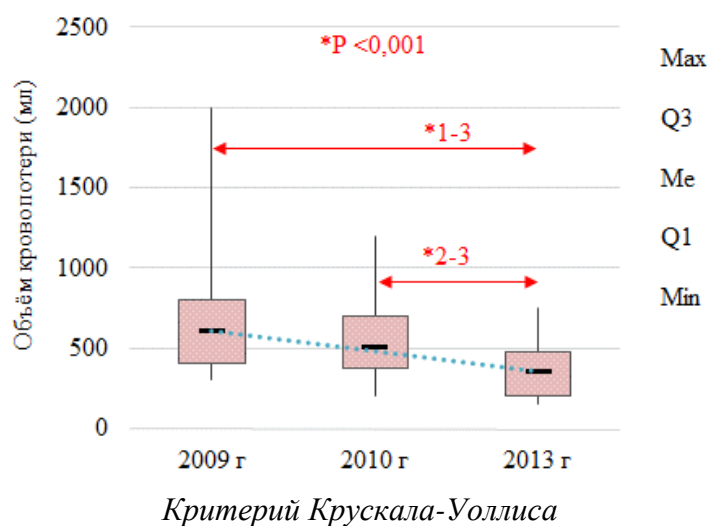


Рисунок 3.11 – Динамика интраоперационной кровопотери за 5 лет

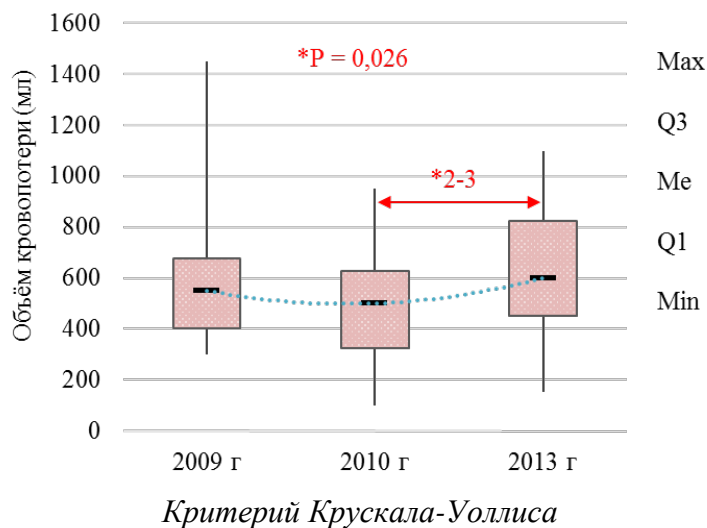


Рисунок 3.12 – Динамика дренажной кровопотери за 5 лет

Следует отметить, что в отличие от интраоперационной кровопотери, которая в той или иной степени зависит от хирургической техники и времени вмешательства, воздействовать на послеоперационное кровотечение из кости хирургическими методами не представляется возможным, в связи с чем



использование консервативных методов, в частности фармакологического гемостаза, приобретает первостепенное значение.

Общая периоперационная кровопотеря, рассчитанная по методу Nadler, также, как и в ретроспективных выборках, статистически и клинически значимо отличалась от объёма наружной кровопотери, учтённой за операционные сутки во обеих исследуемых группах ( $p < 0,001$ ). При этом в группе «Транексам» общая периоперационная кровопотеря, определённая по методу Nadler, была статистически и клинически значимо меньше, по сравнению с контрольной ( $p=0,004$ ), её медиана (Q1; Q3) составила 1200 (900; 1600) мл против 1600 (1300; 1900) мл соответственно. Данные проиллюстрированы на рисунке 3.13.

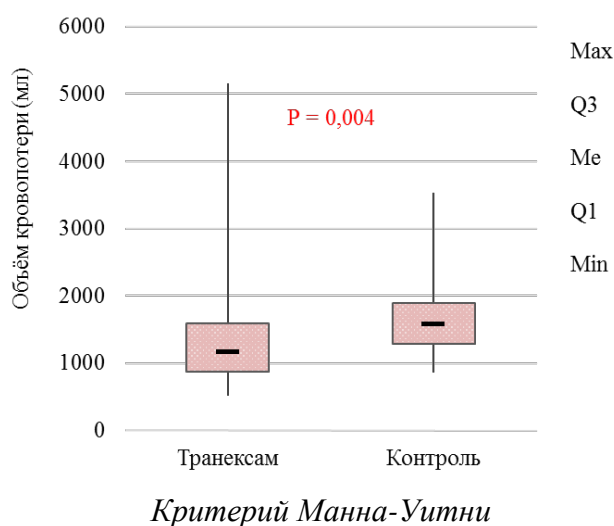


Рисунок 3.13 – Общая периоперационная кровопотеря по методу Nadler

В этой связи логичным выглядит предположение о том, что наибольший вклад в общий объём периоперационной кровопотери вносит неучтённая кровопотеря в мягкие ткани прооперированной конечности, продолжающаяся в течение первых суток после операции до момента завершения спонтанного гемостаза. В то время как погрешность, сопутствующая методике измерения наружной кровопотери, не может обосновать столь существенную разницу в объёмах расчётной и наружной кровопотери, равно как и разницу в гематологических показателях в день операции и на 3 сутки после вмешательства.

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют об эффективности консервативного гемостаза ТК при первичном стандартном эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава в отношении уменьшения как общей наружной (на 43%), так и общей периоперационной кровопотери (на 25%), при этом наибольшее значение имеет снижение дренажной кровопотери (на 58%) и минимизация внутренних потерь в мягкие ткани, учесть которые в повседневной клинической практике не представляется возможным.

Учитывая, что у большинства пациентов общий объём наружной кровопотери не превышал 20% ОЦК, переливание крови было редкой процедурой и потребовалось только 2 из 40 пациентов в группе «Транексам» (5%, 95% ДИ от 0,6% до 16,9%) и 2 из 34 пациентов в группе «Контроль» (6%, 95% ДИ от 0,7% до 19,7%). Потребность в гемотрансфузии была немного ниже в группе «Транексам» по сравнению с контрольной, САР составило всего 0,01 (1%), при этом величина ОР = 0,85 (95% ДИ от 0,13 до 5,72) демонстрирует статистическую незначимость выявленных отличий.

### ***3.3.2 Общая оценка системы гемопоза***

Динамика гематологических показателей у пациентов при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, также, как и в ретроспективных выборках (1Р и 2Р), имела однонаправленную тенденцию в исследуемых группах, отражая степень постгеморрагической анемии и реакцию системы гемопоза на периоперационную кровопотерю. Данные статистического анализа о концентрации гемоглобина и уровне гематокрита представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Концентрация гемоглобина и гематокрит на этапах исследования  
(первичное эндопротезирование – выборка 1П)

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Этап исследования	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
Гемоглобин (г/л)			
Фон	140 (132; 153)	148 (141; 159)	<b>0,008</b>
После операции	122 (111; 133)	128 (122; 137)	0,078
Через 6 часов	114 (106; 123)	122 (114; 129)	0,121
1 сутки	112 (106; 125)	112 (106; 119)	0,772
2 сутки	107 (99; 117)	105 (96; 113)	0,387
3 сутки	105 (94; 113)	103 (93; 107)	0,179
7 сутки	108 (98; 118)	101 (97; 109)	0,11
14 сутки	109 (104; 122)	111 (106; 120)	0,638
Гематокрит (%)			
Фон	41,8 (39,5; 44,8)	44,3 (42,2; 46,8)	<b>0,003</b>
После операции	36,4 (33,2; 39,3)	38 (36,2; 40,1)	0,093
Через 6 часов	33,4 (32,2; 36,7)	35,3 (33,8; 38,3)	0,19
1 сутки	33,1 (30,6; 36,2)	32,5 (31,2; 34,2)	0,714
2 сутки	31,5 (28,6; 34,2)	30,3 (27; 32,4)	0,207
3 сутки	30,6 (27,2; 33,3)	29,9 (27,1; 30,9)	0,173
7 сутки	32,3 (29,4; 35,3)	30,8 (29,5; 32,1)	0,11
14 сутки	33,5 (31,7; 36,7)	33,5 (32,4; 36,2)	0,778

Исходные показатели Hb и Ht были статистически значимо выше в контрольной группе (на 8 г/л и 2,5% соответственно), однако это не имеет какого-либо клинического значения, так как они находились в пределах референсного интервала. Сразу после операции гематологические показатели умеренно снижались вследствие кровопотери. Статистические различия между показателями нивелировались и к 1 суткам после операции не отличались в исследуемых группах. Однако у пациентов на фоне консервативного гемостаза ТК снижение показателей происходило не так быстро, как в группе контроля. Уровни Hb и Ht в

основной группе уменьшились на 20% и 20,8% от фоновых значений, в то время как в контрольной группе снижение составило 24% и 26,6% соответственно.

В дальнейшем гематологические показатели продолжали снижаться, достигая минимальных значений к 3 суткам после операции, когда они объективно отражали степень периоперационной кровопотери. В этот период снижение концентрации Hb достигло 25% от исходных значений в группе «Транексам» и 30,4% в группе «Контроль», значения Ht уменьшились на 26,8% и 32,5% соответственно.

Начиная с 3 суток концентрация Hb и Ht имели устойчивую тенденцию к росту, демонстрируя нормальный компенсаторный ответ на кровопотерю. Большинство пациентов были выписаны из стационара с послеоперационной анемией лёгкой степени. Данные проиллюстрированы на рисунке 3.14.

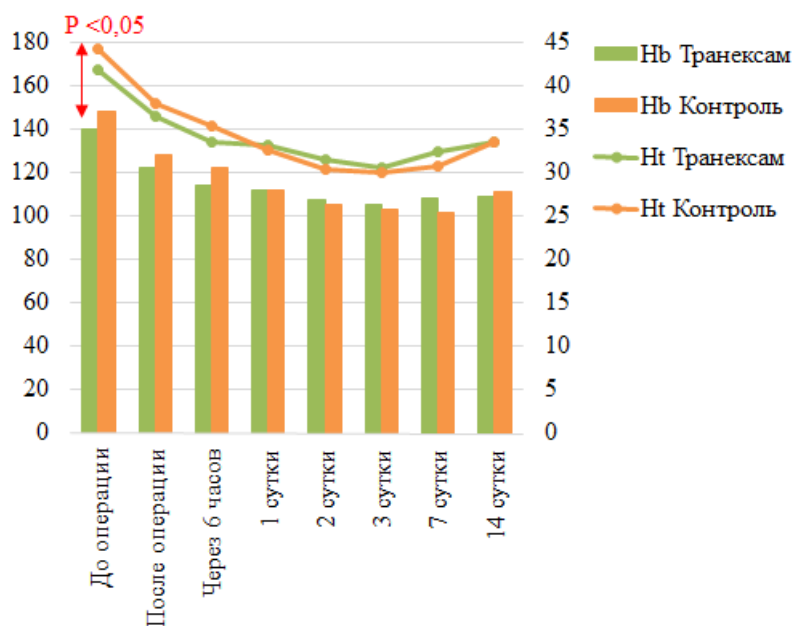


Рисунок 3.14 – Динамика гематологических показателей

В целом, динамика гематологических показателей была хорошо сопоставима с динамикой, полученной в ретроспективных выборках, отражая общие тенденции, связанные с особенностями периоперационной кровопотери при ортопедических вмешательствах.

Следует отметить, что вне зависимости от факта применения ТК степень наружной кровопотери при стандартном первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, можно охарактеризовать как лёгкую, а общую периоперационную – как умеренную. Учитывая, что фоновые гематологические показатели в этой популяции больных были в пределах физиологических значений, компенсация постгеморрагической анемии была быстрой и продемонстрировала нормальный ответ системы гемопоеза на операционную травму, что нашло отражение в динамике количества ретикулоцитов. Данные статистического анализа представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Ретикулоциты на этапах исследования

(первичное эндопротезирование – выборка 1П)

*Доля ретикулоцитов (‰);*

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Этап исследования	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
Фон	5,5 (4; 7)	5 (4; 6)	0,144
После операции	7 (5; 8)	5 (5; 8)	0,103
Через 6 часов	7 (6; 9)	7 (6; 8)	0,661
1 сутки	7 (6; 11)	8 (6; 10)	0,823
3 сутки	9 (7,8; 12,3)	10 (9; 11,8)	0,692
7 сутки	12 (10; 15)	14 (10; 17)	0,226
14 сутки	10,5 (9; 14)	12,5 (9; 18)	0,205

Исходные показатели количества ретикулоцитов были в пределах нижней границы физиологических значений, что типично для пациентов, не имеющих анемии. Сразу после операции наблюдалось небольшое увеличение доли ретикулоцитов в периферической крови, что связано с компенсаторным выбросом клеток-предшественников из депо селезёнки и костного мозга. Начиная с 3-х суток после операции, когда концентрация Hb и Ht демонстрировали минимальные значения, отмечено увеличение количества ретикулоцитов, что обусловлено

компенсаторной стимуляцией эритропоэза в ответ на кровопотерю и выходом созревших в костном мозге ретикулоцитов в кровь. Максимальная доля ретикулоцитов в периферической крови зарегистрирована на 7 сутки после операции. Их повышенный уровень наблюдался до выписки из стационара, отражая нормальный компенсаторный ответ системы гемопоеза на периоперационную кровопотерю.

Следует отметить, что доля ретикулоцитов в периферической крови за всё время наблюдения не превышала границы референсного интервала, что указывает на отсутствие напряжения компенсаторных механизмов в системе гемопоеза. Об этом же свидетельствуют и значения ретикулоцитарного индекса (RPI), который был невысокий в течение всего послеоперационного периода. Данные проиллюстрированы на рисунке 3.15.

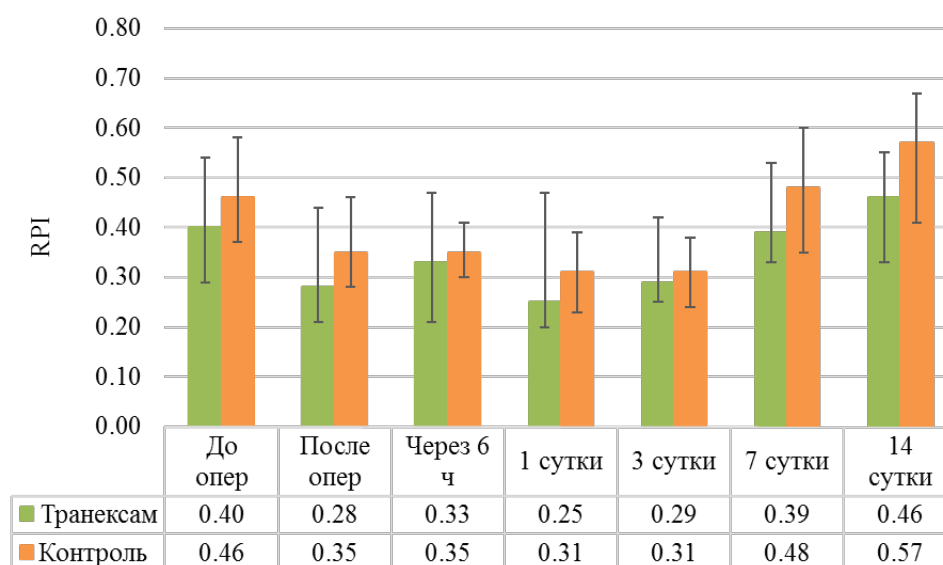


Рисунок 3.15 – Динамика ретикулоцитарного индекса

Минимальные значения индекса зарегистрированы на 1-3 сутки после операции, когда происходит активное созревание ретикулоцитов в костном мозге, но они ещё не выходят в периферический кровоток. Это обусловлено степенью кровопотери и соответствующему ей уровню гематокрита, который в этот период был зарегистрирован в пределах от 30% до 33% в исследуемых группах. В случае

нормального гемопозитического ответа созревание ретикулоцитов на таком уровне гематокрита происходит в течение 2 дней, соответственно и повышение RPI стоит ожидать только после 3 суток.

Значения индекса повышались прогрессивно, начиная с 3 суток, что связано как с выходом новых ретикулоцитов в кровь, так и дозреванием уже циркулирующего в крови пула до зрелых эритроцитов. С повышением уровня гематокрита количество и время созревания ретикулоцитов уменьшается, постепенно возвращаясь к исходному уровню по мере компенсации анемии.

Следует отметить, что в течение всего послеоперационного периода RPI был больше в контрольной группе, хотя различия и не были статистически значимыми. Это связано с бóльшим объёмом периоперационной кровопотери и более выраженной интенсивностью гемопозитического ответа у пациентов, оперированных без использования консервативного гемостаза, по сравнению с больными, которым вводилась ТК.

Тем не менее, в течение всего времени наблюдения RPI был невысокий и не превышал значение 2 ед. как перед операцией, так и в послеоперационном периоде, что характерно для нормального гемопозитического ответа на кровопотерю лёгкой степени у пациентов без предшествующей анемии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что операция стандартного первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов в популяции пациентов с ИК, АНГБ и гонартрозом на фоне ДОА сопровождается интраоперационной кровопотерей лёгкой степени наряду с умеренной потерей крови по дренажам и в мягкие ткани в ближайшем послеоперационном периоде, которое может быть эффективно уменьшено методом консервативного гемостаза с использованием ТК. При этом послеоперационная анемия лёгкой степени возмещается системой гемопоза без выраженного напряжения компенсаторных механизмов и у большинства пациентов не требует трансфузии донорской крови.

### ***3.3.3 Оценка эффективной дозы транексамовой кислоты***

В связи с полученными в ретроспективном анализе данных о наличии зависимости между дозой ТК и объёмом кровопотери при стандартном первичном эндопротезировании тазобедренного сустава, особый клинический интерес представляет оценка эффективной дозы ТК.

Разовая доза препарата у пациентов в проспективной выборке была увеличена до расчётного значения 20 мг/кг, а суточная – до 40 мг/кг из соображений, что ретроспективный анализ показал наличие резерва для увеличения дозы и связанного с ней уменьшения кровопотери.

Однако результаты регрессионного анализа не показали изменение объёма кровопотери при увеличении дозы ТК. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для зависимости между наружной кровопотерей, определённой за операционные сутки, и суммарной суточной дозой ТК был почти нулевым (-0,03) и статистически незначимым ( $p = 0,86$ ).

Учитывая избирательную эффективность консервативного гемостаза в отношении снижения объёма дренажной кровопотери, была рассчитана зависимость между объёмом крови, излившейся по дренажам в течение операционных суток и общей суточной дозой ТК. В данном случае, коэффициент корреляции был практически такой же как в ретроспективной выборке  $r = -0,3$ , но отличался нелинейным характером и был статистически незначимым ( $p = 0,083$ ). Данные представлены на рисунках 3.16 и 3.17.



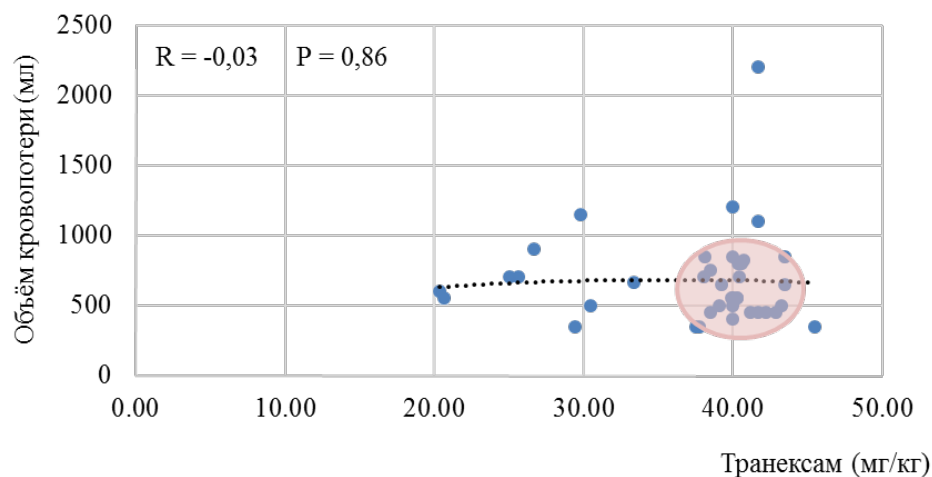


Рисунок 3.16 – Зависимость наружной кровопотери от дозы ТК

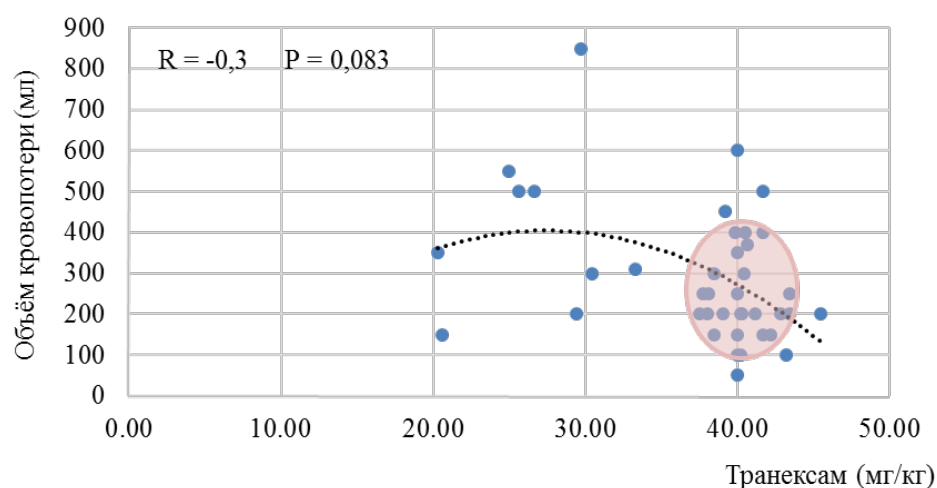


Рисунок 3.17 – Зависимость дренажной кровопотери от дозы ТК

Действительно, визуальный анализ точечных диаграмм демонстрирует наибольшую концентрацию значений пар в области 40 мг/кг для дозы транексама и соответствующих ей объёмов наружной кровопотери: общей – в пределах от 500 до 800 мл и дренажной – от 150 до 400 мл, что полностью согласуется с данными, полученными при определении структуры кровопотери.

Таким образом, результаты анализа позволяют заключить, что эффективная разовая доза ТК при стандартном первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов составляет 20 мг/кг, суточная – 40 мг/кг, а её дальнейшее увеличение с целью минимизации кровопотери представляется нецелесообразным.

### 3.3.4 Анализ осложнений

Анализ осложнений не показал какой-либо причинно-следственной связи между выявленными в послеоперационном периоде нежелательными последствиями и методом консервативного гемостаза ТК.

В исследуемых группах зарегистрировано по одному хирургическому осложнению: в группе «Транексам» - вывих эндопротеза (1/40), в группе «Контроль» - перипротезный перелом (1/34). Также зафиксировано по одному инфекционному осложнению, не связанному с зоной операции: в основной группе у пациента развилось ОРЗ, в контрольной – острый цистит; исходы благоприятные. Зарегистрировано одно геморрагическое осложнение в группе контроля в виде носового кровотечения, которое остановилось самостоятельно.

Среди осложнений, которые могут быть непосредственно связаны с использованием ТК отмечен один случай ТГВ с клиническими проявлениями в контрольной группе (1/34), диагноз подтверждён на УЗИ вен нижних конечностей, назначены лечебные дозы эноксапарина с последующим переходом на варфарин под контролем МНО, исход после выписки из стационара не контролировали. Общая структура осложнений представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Структура осложнений (первичное эндопротезирование – выборка 1П)

*Доля% (95% ДИ), точный критерий Фишера*

Тип осложнений	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
ВТЭО	0 (0 – 8,8)	3 (0,07 – 15,3)	0,459
Геморрагические	0 (0 – 8,8)	3 (0,07 – 15,3)	0,459
Острые инфекционные заболевания	2,5 (0,06 – 13,2)	3 (0,07 – 15,3)	1,0
Хирургические	2,5 (0,06 – 13,2)	3 (0,07 – 15,3)	1,0

Таким образом, полученные в ходе проспективного исследования данные свидетельствуют о том, что первичное стандартное эндопротезирование

тазобедренного и коленного суставов не сопровождается выраженной кровопотерей. Общий объем периоперационной кровопотери в большей степени определяется объемом крови, излившейся по дренажам в ближайшем послеоперационном периоде и внутренними неучтенными потерями, которые могут быть эффективно уменьшены с помощью консервативного гемостаза транексамовой кислотой.

Оптимальным режимом дозирования представляется схема с расчётом разовой дозы от 15 до 20 мг/кг дважды в сутки: перед операцией<sup>15</sup> и через 6 часов от момента первого введения, при этом увеличение общей суточной дозы более 40 мг/кг с целью минимизации кровопотери нецелесообразно.

Состояние системы гемопоеза отражает нормальный ответ на кровопотерю лёгкой степени, характеризуется быстрой коррекцией послеоперационной анемии, не сопровождается выраженным напряжением компенсаторных механизмов и не требует переливания донорской крови у большинства пациентов.

Таким образом, консервативный гемостаз с использованием ТК является эффективным и безопасным способом минимизации кровопотери при стандартном первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у пациентов с идиопатическим коксартрозом, АНГБ и гонартрозом.

### **3.4 Возможности транексамовой кислоты как средства консервативного гемостаза при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе**

Расширенные реконструктивные операции на тазобедренном суставе отличаются повышенной травматичностью вследствие технических особенностей, которые определяют продолжительность операционной сессии и большой объем кровопотери. К таким операциям можно отнести первичное эндопротезирование при диспластическом и посттравматическом коксартрозе, а

---

<sup>15</sup> При условии, что эндопротезирование коленного сустава выполняется без пневматического турникета

также ревизионное эндопротезирование по поводу нестабильности компонентов ранее установленного эндопротеза.

Результаты ретроспективного анализа показали эффективность ТК при расширенных операциях у пациентов с ДК, однако вопрос об оптимальном режиме дозирования, эффективности и безопасности высоких доз ТК остаётся открытым для изучения.

Для решения поставленных в работе задач нами была проведена сравнительная оценка стандартного режима дозирования ТК (20 мг/кг дважды – перед операцией и через 6 часов) и схемы с дополнительным интраоперационным введением 10 мг/кг/час при расширенных операциях на тазобедренном суставе (проспективное исследование, выборка 1П).

### ***3.4.1 Оценка эффективности различных режимов дозирования транексамовой кислоты***

Объём наружной кровопотери статистически значимо не различался в исследуемых группах. Дополнительное введение ТК не способствовало уменьшению ни интраоперационной, ни дренажной кровопотери. Данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Структура наружной кровопотери  
(расширенные операции – выборка 1П)

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Кровопотеря	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
Интраоперационная	600 (325; 875)	500 (350; 700)	0,447
Дренажная	250 (200; 350)	250 (200; 400)	0,977
Общая	900 (600; 1275)	825 (600; 1000)	0,643

Учитывая избирательное действие ТК в отношении минимизации дренажной и внутренней кровопотери у пациентов при стандартном эндопротезировании,

логично предположить, что дополнительное введение ТК возможно уменьшит объём внутренней неучтённой кровопотери при расширенных вмешательствах. Однако, рассчитанная по методу Nadler, общая периоперационная кровопотеря статистически и клинически значимо не различалась в исследуемых группах. Медиана (Q1; Q3) её объёма была одинаковой – 1400 мл, с интерквартильным размахом в группе «Интра ТК» от 1000 до 1800 мл, а в группе «Стандарт ТК» – от 1200 до 1600 мл. Данные представлены на рисунке 3.18.

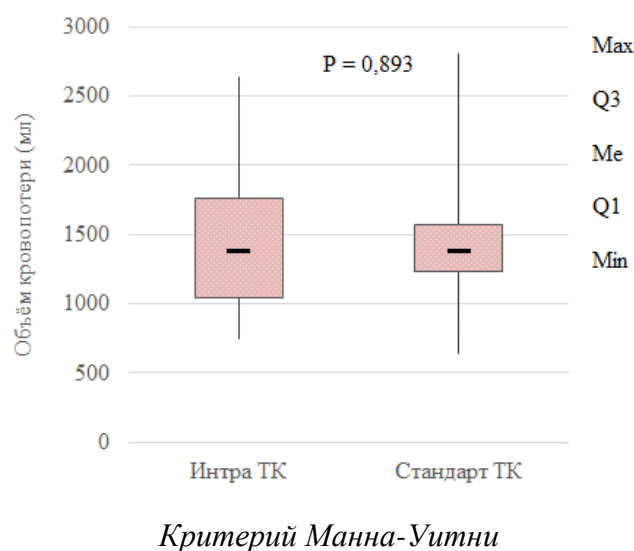


Рисунок 3.18 – Общая периоперационная кровопотеря

Таким образом, дополнительное интраоперационное введение ТК не влияет на объём периоперационной кровопотери при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе.

Действительно, результаты регрессионного анализа свидетельствуют об отсутствии зависимости между общей суточной дозой ТК и общей наружной кровопотерей. Разброс значений объёма кровопотери на отрезке дозы ТК от 40 до 70 мг/кг находится в пределах от 600 до 1200 мл, при этом основное количество пар значений сгруппированы в области значения дозы 40 мг/кг. Данные представлены на рисунке 3.19.

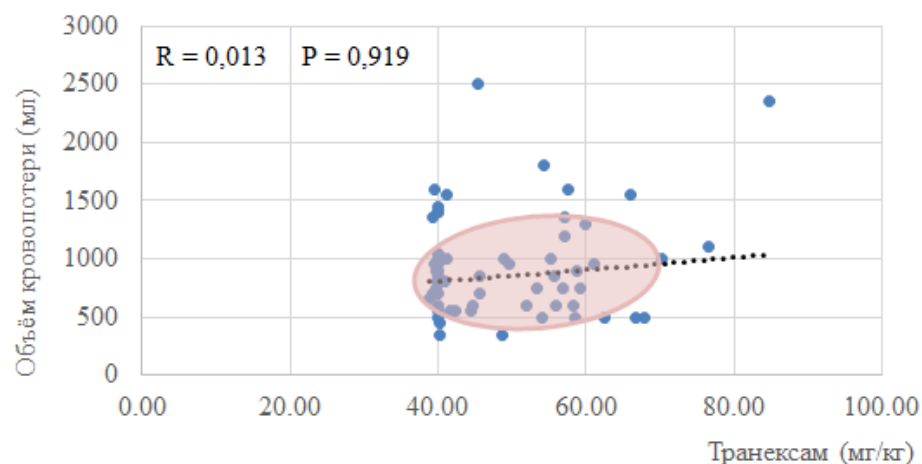


Рисунок 3.19 – Зависимость общей наружной кровопотери от дозы ТК

Таким образом, можно заключить, что возможности транексамовой кислоты в отношении минимизации кровопотери при расширенных реконструктивных операциях ограничены общей суточной дозой 40 мг/кг.

### 3.4.2 Анализ потребности в аллогенной трансфузии

Потребность в переливании донорской крови статистически значимо не отличалась в исследуемых группах ( $p=0,523$ ). Трансфузия аллогенных эритроцитов была осуществлена 7 из 29 больных в основной группе (24%, 95% ДИ от 10,3% до 43,5%) и 5 из 32 – в контрольной (16%, 95% ДИ от 5,2% до 32,8%). Показатель ОР=1,54 с 95% ДИ от 0,55 до 4,33, также свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы.

Несмотря на умеренный объём общей периоперационной кровопотери, которую можно расценить как кровопотерю средней степени тяжести, гемотрансфузия не была частой процедурой, а переливание СЗП не понадобилось ни одному больному. Это может быть связано с тем, что общая скорость кровотечения была небольшой, продолжалась в течение суток после операции, постепенно замедляясь до наступления спонтанного гемостаза на фоне своевременного волемического возмещения, что позволило системе гемопозза компенсировать возникшие потери.

### 3.4.3 Анализ гематологических показателей

Данные статистического анализа гематологических показателей у пациентов с расширенными вмешательствами представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Гематологические показатели на этапах исследования  
(расширенные операции – выборка 1П)

*Среднее значение (СО), критерий Стьюдента*

Этап исследования	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
<i>Гемоглобин (г/л)</i>			
Фон	138 (12)	140 (16)	0,582
После операции	106 (19)	108 (17)	0,618
Через 6 часов	108 (13)	111 (14)	0,452
1 сутки	103 (13)	102 (14)	0,784
2 сутки	101 (16)	98 (12)	0,439
3 сутки	99 (15)	96 (13)	0,389
7 сутки	104 (12)	99 (10)	0,074
14 сутки	109 (10)	105 (8)	0,137
<i>Гематокрит (%)</i>			
Фон	41 (3,2)	41,6 (3,8)	0,519
После операции	31,1 (5,6)	32,2 (4,6)	0,412
Через 6 часов	31,6 (3,8)	32,5 (3,5)	0,414
1 сутки	30,2 (3,8)	30,1 (3,5)	0,853
2 сутки	29,2 (4,6)	28,5 (3,1)	0,495
3 сутки	28,9 (4,2)	28,1 (3,6)	0,422
7 сутки	30,9 (3,3)	29,5 (3)	0,09
14 сутки	33,1 (3,1)	31,6 (2,4)	0,097

Концентрация Нв и Нт статистически значимо не отличались на этапах исследования, что представляется логичным на фоне сравнимого объема периоперационной кровопотери. В целом динамика гематологических показателей отражала общую реакцию системы гемопоза на постгеморрагическую анемию и

мало чем отличалась от динамики, которая была продемонстрирована в ретроспективных и проспективных выборках в разных популяциях больных.

Уровни Hb и Ht снижались после операции до 3 суток и, зафиксировав минимальные значения, переходили в положительную тенденцию, которая сохранялась до момента выписки из стационара. Все пациенты были выписаны с удовлетворительными показателями в состоянии послеоперационной анемии лёгкой степени.

Динамика ретикулоцитов также отражала нормальный компенсаторный ответ системы гемопоеза на периоперационную кровопотерю. Данные представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Ретикулоциты на этапах исследования  
(расширенные операции – выборка 1П)

*Доля ретикулоцитов (‰);  
Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Этап исследования	Интра ТК	Стандарт ТК	P
Фон	4 (4; 5)	4 (3; 5)	0,081
После операции	6,5 (5; 8)	5 (5; 6)	<b>0,014</b>
Через 6 часов	7 (6; 8,8)	6 (5; 7)	0,1
1 сутки	8 (7; 10)	7 (6; 9)	0,1
3 сутки	9 (7; 12)	8 (7; 10,8)	0,33
7 сутки	12 (9,3; 16)	12 (9; 14,8)	0,48
14 сутки	11 (8; 15)	11,5 (8; 14)	0,935

Количество зрелых предшественников эритроцитов увеличивалось сразу после операции вследствие выброса из органов-депо, а начиная с 3-х суток после операции прогрессивно повышалось, достигая максимальной доли в периферической крови через неделю после операции. При этом за всё время наблюдения количество ретикулоцитов находилось в пределах референсного интервала в обеих исследуемых группах, что свидетельствует об отсутствии



выраженного напряжения компенсаторных механизмов кроветворных органов. В этой связи выявленные статистические отличия на этапе после операции не имеют клинического значения.

Об этом же свидетельствуют и показатели ретикулоцитарного индекса, которые значительно не различались клинически и статистически за всё время наблюдения. Данные проиллюстрированы на рисунке 3.20.

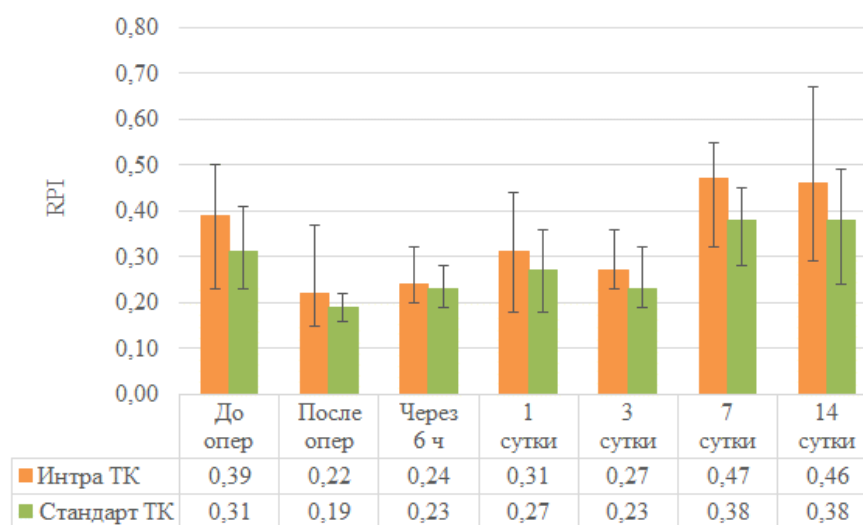


Рисунок 3.20 – Динамика ретикулоцитарного индекса

Фоновые показатели у большинства пациентов не превышали значения 0,5, что является нормальным для пациентов без предшествующей анемии. В течение операционных суток RPI снижался в ответ на кровопотерю. В это время в крови начинают дозревать до зрелых форм вышедшие из депо ретикулоциты, а в костном мозге начинается активная продукция новых клеток-предшественников. Через 3 дня после операции, когда созревшие ретикулоциты поступают в периферическое русло, RPI начинает расти, отражая нормальную компенсаторную реакцию на постгеморрагическую анемию. К 7 суткам после операции значения индекса превышают исходные показатели и остаются повышенными относительно фонового уровня до выписки больных из стационара.

Следует отметить, что за всё время наблюдения RPI оставался на невысоком уровне, его значения ни разу не превысили значения 2 ед., что отражает

нормальный ответ системы гемопоеза на умеренную кровопотерю у пациентов без предшествующей анемии и свидетельствует об отсутствии выраженного напряжения компенсаторных механизмов.

Таким образом, динамика гематологических показателей в послеоперационном периоде имела однонаправленную тенденцию и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах на фоне сравнимого объёма периоперационной кровопотери. Несмотря на повышенную травматичность расширенных вмешательств в условиях консервативного гемостаза ТК, система гемопоеза продемонстрировала нормальный ответ на постгеморрагическую анемию без выраженного напряжения компенсаторных механизмов.

#### ***3.4.4 Анализ осложнений***

Проведённый анализ не показал явной причинно-следственной связи между возникшими осложнениями, консервативным гемостазом и дополнительным введением ТК.

В каждой группе было зарегистрировано по 2 случая ТГВ, два из которых (по одному в каждой из групп) произошли после ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с дополнительными факторами риска ВТЭО и закончились установкой постоянных кава-фильтров из-за флотации тромба.

Другие случаи ТГВ произошли у больных с ДК также на фоне дополнительных факторов риска, при этом у одной пациентки (из группы «Интра ТК») ТГВ стал следствием хирургического осложнения – интраоперационного ранения сосуда с последующей экстренной аутовенозной пластикой ОБВ. В обоих случаях исход был благоприятный и закончился реканализацией просвета сосуда.

Второе хирургическое осложнение также произошло в группе «Интра ТК», когда у пациентки при ревизионном вмешательстве на фоне плохого состояния кости произошёл интраоперационный межвертельный перелом шейки бедра, который был синтезирован двумя серкляжными проволочными швами; исход благоприятный – сращение.

Среди инфекционных осложнений одно было связано с хирургической раной (MRSA – инфекция) в группе «Стандарт ТК». Исход благоприятный после эффективного курса антибиотикотерапии. Другое – в группе «Интра ТК» не было связано с хирургической инфекцией, у пациента развился острый трахеит. Исход благоприятный – выздоровление.

Среди других осложнений зарегистрирован один случай реактивного гепатита в группе «Стандарт ТК», что проявилось кратковременным 3-х кратным повышением АЛТ. Пациенту были назначены гепатопротекторы, исход благоприятный. Данные представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Структура осложнений

*Доля% (95% ДИ), точный критерий Фишера*

Тип осложнений	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
ВТЭО	7 (0,8 – 22,8)	6 (0,8 – 20,8)	1,0
Хирургические	7 (0,8 – 22,8)	0 (0 – 10,9)	0,222
Хирургическая инфекция	0 (0 – 11,9)	3 (0,08 – 16,2)	1,0
Острые инфекционные заболевания	3 (0,1 -17,8)	0 (0 – 10,9)	0,475
Другие	0 (0 – 11,9)	3 (0,08 – 16,2)	1,0

Таким образом, частота осложнений статистически значимо не различалась в исследуемых группах, а характер осложнений и сопутствующие им обстоятельства не позволяют напрямую связать их с использованием консервативного гемостаза и повышенной дозой ТК в группе «Интра ТК».

Таким образом, расширенные реконструктивные операции на тазобедренном суставе имеют ряд технических особенностей, предопределяющих повышенную травматичность вследствие удлинения времени операции и увеличения кровопотери.

Большая часть операций на фоне консервативного гемостаза ТК сопровождается кровопотерей средней степени тяжести, при этом дополнительное интраоперационное введение ТК не ассоциирует с уменьшением объема как

наружной, так и внутренней потери крови. Для поддержания удовлетворительных гематологических показателей переливание крови потребовалось 12 больным из 61, которым было выполнено расширенное вмешательство, что составило 19,7% больных (95% ДИ от 8% до 31%) и не зависело от увеличения общей суточной дозы ТК.

Общая реакция системы гемопоза продемонстрировала нормальный компенсаторный ответ на умеренную постгеморрагическую анемию и не сопровождалась напряжением компенсаторных механизмов.

Анализ осложнений не выявил непосредственной причинно-следственной связи между возникшими нежелательными явлениями и методом консервативного гемостаза, в том числе при использовании высоких суточных доз ТК.

Таким образом, консервативный гемостаз ТК является эффективным и безопасным способом минимизации кровопотери при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе. Стандартный режим дозирования с разовой дозой 20 мг/кг, суточной – не более 40 мг/кг, представляется достаточным для достижения оптимального эффекта.

### **3.5 Обсуждение результатов**

Ретроспективный анализ, выполненный на этапе внедрения в повседневную клиническую практику метода консервативного гемостаза, анализ рутинной практики использования ТК за 5 лет и результаты проспективного исследования позволяют сделать ряд обобщающих выводов и вынести несколько заключительных положений.

Консервативный гемостаз с использованием транексамовой кислоты является эффективным средством минимизации кровопотери при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Метод одинаково эффективен как при первичном стандартном эндопротезировании, так и при расширенных вмешательствах, и позволяет примерно на треть сократить общую наружную (от 35% до 37,5%) и периоперационную кровопотерю (от 25% до 44,6%),

существенно снизить потребность в переливании донорской крови, уменьшить потенциальный риск гемотрансфузионных осложнений и сократить затраты на инфузионно-трансфузионную терапию.

Потребность в аллогенной трансфузии в общей популяции пациентов на фоне консервативного гемостаза ТК составляет всего лишь 6% (95% ДИ от 2,5% до 11,3%) при стандартном первичном эндопротезировании тазобедренного или коленного суставов и 16,2% (95% ДИ от 9,7% до 24,7%) в случаях расширенных реконструктивных вмешательств на тазобедренном суставе.

В случаях первичного стандартного эндопротезирования эффективность метода реализуется в основном за счёт уменьшения наружной кровопотери по дренажам и внутренней кровопотери в мягкие ткани в ближайшем послеоперационном периоде. В то время как при расширенных вмешательствах использование ТК сравнимо уменьшает интраоперационную, дренажную, общую наружную и расчётную по методу Nadler кровопотерю. Вероятно, это связано как с фармакокинетикой препарата, так и со временем операции.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, кривая «концентрация-время» имеет трёхфазную форму с периодом полувыведения в терминальной фазе 2 часа. При этом активная концентрация в плазме крови сохраняется в течение 7-8 часов, а в тканях определяется до 17 часов. Учитывая, что при первичном стандартном эндопротезировании среднее время операции составляет в среднем не более полутора часов, а при расширенных реконструктивных вмешательствах – 2 часа и дольше. Очевидно, что достижение первичной равновесной концентрации приходится на ближайший послеоперационный период в случаях стандартного эндопротезирования и захватывает время операции при расширенных реконструктивных вмешательствах.

Полученные при анализе режимов дозирования данные позволяют заключить, что для эффективного уменьшения кровопотери достаточно дозы из расчёта 15-20 мг/кг на однократное введение, при этом общая суточная доза при двукратном режиме дозирования не будет превышать 40 мг/кг. Дополнительное

интраоперационное введение ТК, как и увеличение разовой или суточной дозы с целью минимизации кровопотери, представляется нецелесообразным.

Общая оценка системы гемопоза продемонстрировала нормальный компенсаторный ответ на кровопотерю лёгкой и средней степени тяжести, быструю коррекцию постгеморрагической анемии без выраженного напряжения компенсаторных механизмов.

Анализ осложнений не показал явной причинно-следственной связи между зарегистрированными нежелательными последствиями и использованием ТК как в стандартной, так и в повышенной дозировке, что свидетельствует о безопасности метода консервативного гемостаза.

### **Резюме**

Транексамовая кислота является эффективным и безопасным средством консервативного гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Доза 20 мг/кг введённая дважды – за 20-30 минут до операции и через 6 часов в ближайшем послеоперационном периоде, является достаточной для минимизации кровопотери, как при первичном стандартном эндопротезировании, так и при расширенных реконструктивных вмешательствах.

## ГЛАВА 4

### ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

#### 4.1 Обзор рутинной практики профилактики ВТЭО по результатам проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений»

Для оценки рутинной клинической практики нами был проведён сравнительный анализ выборки из 1394 пациентов (выборка УНИИТО), пролеченных в течение года в Уральском НИИ травматологии и ортопедии в сравнении с общероссийскими данными, опубликованными в открытой печати по результатам многоцентрового проекта.

##### *4.1.1 Особенности выборки и оценка степени риска ВТЭО*

Среди поступивших в клинику пациентов 40% составили пациенты молодого возраста до 40 лет, столько же (39%) – пациенты от 40 до 60 лет и 21% пришёлся на долю больных пожилого и старческого возраста. Таким образом, подавляющее большинство выборки 79% было представлено пациентами молодого и среднего возраста, что соответствует структуре клинических отделений и характеру выполняемых вмешательств.

Основную группу пожилых больных с серьёзным коморбидным фоном составили пациенты из 1-го ортопедического отделения, где выполняется основное количество операций эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Их в общей выборке было 15,6% (221 из 1394). Половину выборки 49,7% (692 из 1394) сформировали пациенты травматологического отделения, где основным контингентом являются молодые пациенты с травмами, в том числе с тяжёлой травмой таза, и меньшую часть составляют больные пожилого и старческого возраста с переломом шейки бедра. Пациенты из травматолого-ортопедических отделений №1 и №2 в основном представлены больными среднего возраста

ортопедического профиля с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и отдалёнными последствиями травмы, их доля в выборке составила 22% (304 из 1394) и 12,7% (177 из 1394) соответственно.

Примерно четверть выполненных операций 22,5% (314 из 1394) пришлась на эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, остальная доля 76% (1059 из 1394) – на различные реконструктивные операции по поводу травмы или ортопедических заболеваний и 1,5% (21 из 1394) – на другие вмешательства.

Более половины операций (52%) были выполнены в условиях общей анестезии и 48% под различными видами регионарного обезболивания.

Большая часть пациентов – 61% (892 из 1394) – имела один или более дополнительных факторов риска ВТЭО, среди которых на первом месте оказалось увеличение массы тела. Доля больных с ожирением и избыточной массой тела составила 48% (669 из 1394), что выше чем в общей хирургической популяции и обусловлено ограниченной подвижностью пациентов ортопедического профиля. Известно, что ожирение является не только дополнительным фактором риска развития ВТЭО, но и предиктором других осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых и дыхательных.

Вторым дополнительным фактором стала иммобилизация. Доля больных с предшествующей или с предполагаемой послеоперационной иммобилизацией более 3 дней составила в совокупности 51,3% (457 и 258 пациентов из 1394).

Часть факторов, таких как, тетраплегия и множественные повреждения (в основном тазового кольца) была обусловлена характером травмы, другие предопределены коморбидным фоном (варикозная болезнь вен нижних конечностей и сахарный диабет). Наиболее распространённые дополнительные факторы риска представлены на рисунке 4.1.



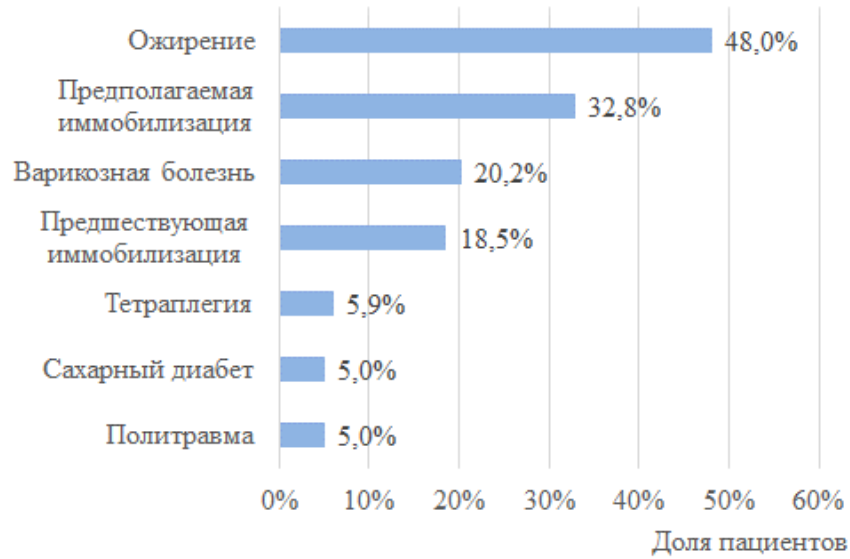


Рисунок 4.1 – Дополнительные факторы риска

Особенностью реконструктивных операций на опорно-двигательном аппарате является их длительность. Продолжительность большинства операций – 92% (1282 из 1394) – превысила 45 мин. и только 8% (112 из 1394) вмешательств были кратковременными.

Таким образом, по совокупности основных и дополнительных критериев большая часть пациентов из выборки «УНИИТО» была отнесена к высокой степени риска ВТЭО в отличие от общероссийских данных, что обусловлено особенностью популяции больных травматолого-ортопедического профиля и характером выполняемых вмешательств. Данные представлены на рисунке 4.2.

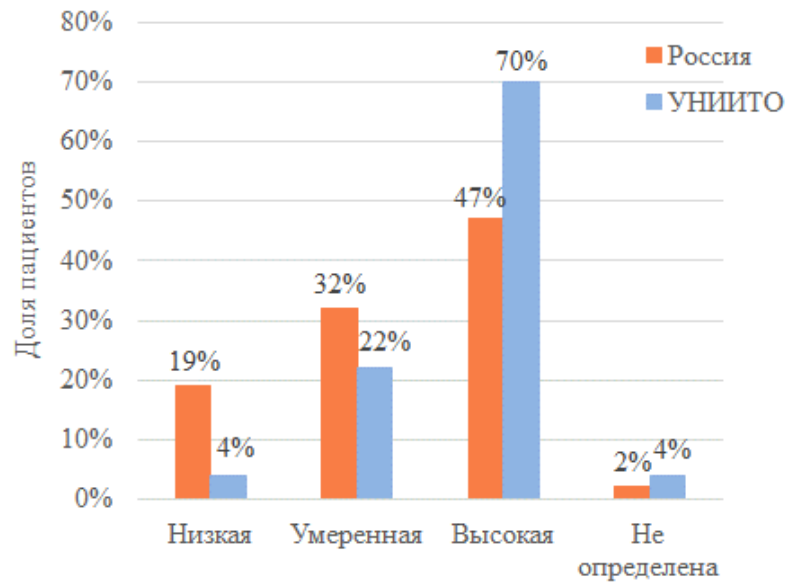


Рисунок 4.2 – Распределение больных по степени риска

Следует отметить, что у 99% пациентов степень риска была определена правильно, и только у одного пациента с умеренным риском он был переоценён и определён как высокий, в то время как данные по России свидетельствуют о недооценке риска у четверти (25%) всех участвующих в исследовании больных.

#### ***4.1.2 Анализ структуры профилактики ВТЭО***

Учитывая, что 92% выборки составили пациенты с высоким и умеренным риском ВТЭО, практически все пациенты – 84,1% (1172 из 1394) – получили медикаментозную профилактику, тем не менее 8% больных (112 из 1394), которым была показана антикоагулянтная терапия, остались без соответствующих назначений. Эластическая компрессия была осуществлена у 90,4% пациентов (1260 из 1394), активизированы в раннем послеоперационном периоде 88,7% больных (1236 из 1394).

Назначенная профилактика соответствовала стандартам у 63% пациентов с умеренным риском и 87% пациентов с высокой степенью риска, при этом данные, полученные по выборке из УНИИТО выгодно отличаются от общероссийских данных. По результатам проекта, среди участников исследования только 46% и

70% больных с умеренным и высоким риском получили соответствующую профилактику. Данные продемонстрированы на рисунке 4.3.

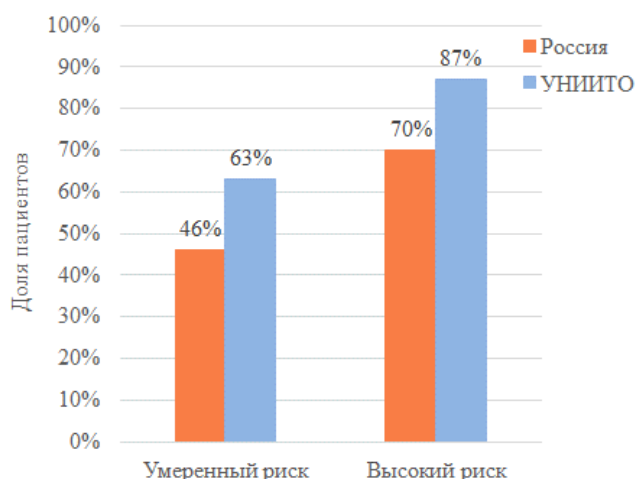


Рисунок 4.3 – Соответствие профилактики ВТЭО рекомендованным стандартам

За время исследования случаев ТЭЛА и ТГВ зарегистрировано не было – 0% (95% ДИ от 0% до 0,26%), только у одного пациента из 1394 был зарегистрирован тромбоз подкожных вен, что составляет 0,07% (95% ДИ от 0,002% до 0,4%) по общей выборке. Если доверительная вероятность ТЭЛА согласуется с данными литературы, то частота развития ТГВ по выборке из УНИИТО представляется заниженной. Вероятны две причины такой низкой регистрации ТГВ – это наличие бессимптомных тромбозов, частота которых по данным литературы составляет от 3,5% до 50%, и невысокая клиническая настороженность лечащих врачей относительно дифференциальной диагностики ТГВ. Действительно, любая травма и последующая операция на конечностях будет сопровождаться умеренным болевым синдромом с той или иной степенью отёчности. Различить в этой ситуации по клиническим симптомам ТГВ или местную воспалительную реакцию, особенно при наличии внешних или имплантированных металлофиксаторов, представляется затруднительным.

Участие в общероссийском проекте позволило выявить ряд проблем, связанных с рутинной профилактикой ВТЭО на стационарном этапе. Одной из таких проблем стало несоблюдение рекомендованных сроков антикоагулянтной терапии. Анализ показал, что только у 45% больных медикаментозная профилактика после крупных ортопедических вмешательств продолжалась более 10 дней, 36% пациентов получали терапию в течение 7-10 дней, а 19% – менее одной недели.

Другим аспектом стало отсутствие адекватных рекомендаций по продолжению профилактики на амбулаторном этапе, даже в случаях высокого риска. По итогам проекта выяснилось, что только 20% больных (279 из 1394), оперированных в УНИИТО, было рекомендовано продолжить терапию после выписки из стационара.

Отдельного рассмотрения требует вопрос о выборе препарата для антикоагулянтной терапии. Анализ структуры медикаментозной профилактики показал, что также, как и в общей популяции по России, самым назначаемым препаратом был эноксапарин натрия. Это, вероятно, связано с хорошей изученностью этого антикоагулянта, понятным дозированием в профилактических и в лечебных дозах, и простым режимом введения, который легко проконтролировать в стационаре.

Наряду с этим выявлено несоблюдение рекомендуемых схем медикаментозной профилактики при назначении других НМГ. При использовании надропарина кальция необходимо учитывать вес пациента и сроки периоперационного периода. Однако анализ показал, что в большинстве случаев пациентам назначается «стандартная» доза 0,3 мл в течение всего периода профилактики, что сводит эффективность предпринятых мер к нулю, а всю терапию к формальной записи в истории болезни.

Что касается назначения других антикоагулянтов, то накануне выписки часть пациентов была переведена на терапию варфарином, который и рекомендовался в

большинстве случаев для последующей амбулаторной профилактики в связи с удобством перорального приёма вне стационара.

Однако, как показывает практика, комплаентность пациентов к терапии варфарином нельзя признать удовлетворительной в связи с необходимостью регулярно контролировать показатель МНО. К сожалению, поликлиническая служба не готова к преемственному ведению таких пациентов. Очереди к специалистам, необходимость предварительной записи в лабораторию по предварительно выданному талону, делают невозможной эффективную профилактику на амбулаторном этапе и зачастую приводят к бесконтрольному приёму этого препарата, либо вовсе к отказу от терапии.

Таким образом, участие в общенациональном проекте «Территория безопасности от венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений» помогло выявить ряд проблем и пересмотреть существующую на момент проведения исследования рутинную практику.

Полученные в ходе наблюдательной программы данные стали поводом для пересмотра сложившейся практики профилактики ВТЭО в сторону удлинения сроков медикаментозной терапии, что повлекло за собой изменение структуры рекомендаций на амбулаторном этапе.

Для операций, после которых требуется продолжение профилактики, в историю болезни и выписку для пациента внесены советы по срокам антикоагулянтной терапии, перечислены возможные препараты и конкретные схемы приёма, а также рекомендации по срокам инструментального обследования после операции и дальнейшим действиям, в случае обнаружении ТГВ. Безусловно, такое изменение повышает доверие пациентов и приверженность их к предписанной терапии.

Наряду с этим, было отмечено, что в стационаре для профилактики и лечения уже возникших тромбозов большинство врачей предпочитало монотерапию эноксапарином натрия, однако, когда выбор был ограничен другими НМГ

(надропарин кальция), стали строго соблюдаться схемы и режим дозирования антикоагулянтов.

Окончание исследования и пересмотр отношения к рутинной профилактике тромботических осложнений совпало с внедрением в повседневную клиническую практику метода консервативного гемостаза ТК, а также появлением нового поколения пероральных антикоагулянтов, принципиально отличающихся от классических препаратов, таких как НМГ и антагонисты витамина К. Это вызвало ряд вопросов о возможности их совместного использования, сочетания с регионарными методами обезболивания, влияния на систему гемостаза в условиях больших ортопедических операций. Все это послужило побудительным мотивом для проведения дальнейшего исследования по эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО на фоне фармакологического гемостаза транексамовой кислотой.

#### **4.2 Пероральные антикоагулянты нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО на фоне рутинного применения транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава**

Применение ТК кислоты с целью уменьшения кровопотери и потребности в переливании донорской крови вошло в повседневную клиническую практику наряду с классической профилактикой ВТЭО, «золотым стандартом» которой считается использование НМГ, в частности – эноксапарина натрия.

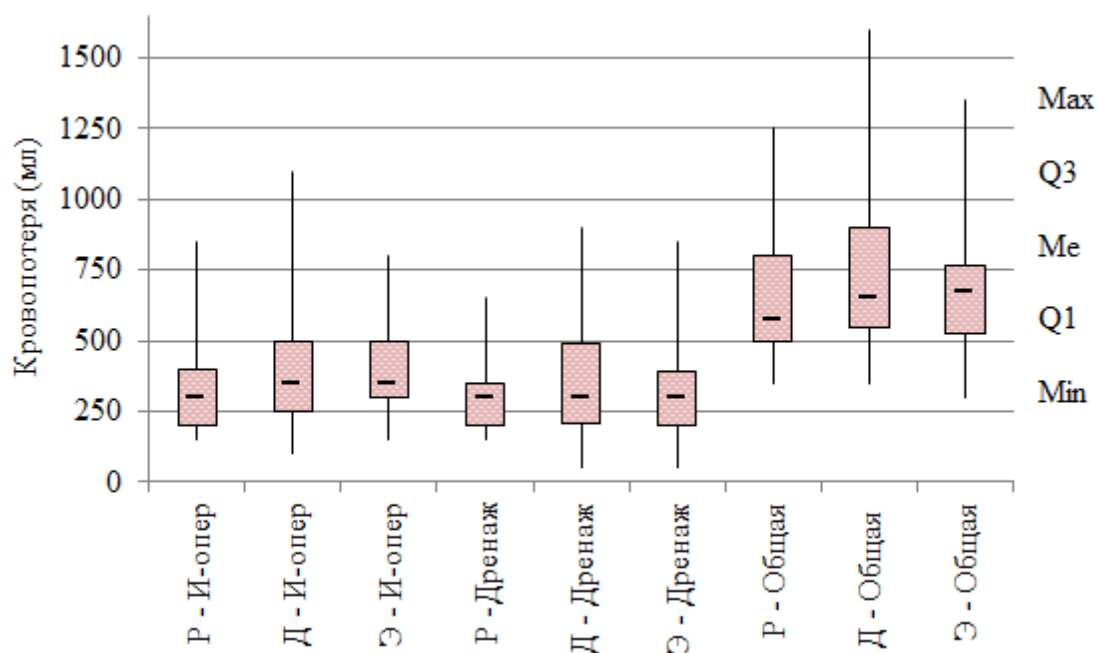
Для определения возможностей современных пероральных антикоагулянтов в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО нами была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности различных схем антикоагулянтной терапии в условиях фармакологического гемостаза ТК (проспективное исследование, выборка 2П).

#### ***4.2.1 Сравнительная оценка объёма кровопотери и динамики гематологических показателей***

Объём наружной кровопотери за операционные сутки статистически значимо не отличался в исследуемых группах ( $p = 0,4$  для интраоперационной, дренажной и общей кровопотери). На фоне консервативного гемостаза ТК общая кровопотеря у большинства пациентов не превышала 20% ОЦК. Медиана (Q1; Q3) интраоперационной кровопотери составила в группе ривароксабана 300 (200; 400) мл, в группе дабигатрана – 350 (250; 500) мл и в группе эноксапарина – 350 (300; 500) мл. Диапазон минимальных и максимальных значений колебался в пределах от 150 до 850 мл в 1-ой группе, от 100 до 1100 мл во 2-ой группе и от 150 до 800 мл в контрольной группе.

Медиана объёма дренажной кровопотери во всех группах составила 300 мл с интерквартильной шириной (Q1; Q3) 200-350 мл, 210-490 мл и 200-390 мл в группах ривароксабана, дабигатрана и эноксапарина соответственно. Диапазон минимальных и максимальных значений составил в группе ривароксабана от 150 до 650 мл, дабигатрана – от 50 до 900 мл и эноксапарина – от 50 до 850 мл.

Общая наружная кровопотеря в группе ривароксабана была зарегистрирована в пределах от 350 до 1250 мл с медианой (Q1; Q3) – 575 (500; 800) мл, в группе дабигатрана – от 350 до 1600 мл; Me (Q1; Q3) – 650 (550; 900) мл и в группе эноксапарина – от 300 до 1350 мл; Me (Q1; Q3) – 675 (525; 765) мл. Данные продемонстрированы на рисунке 4.4.



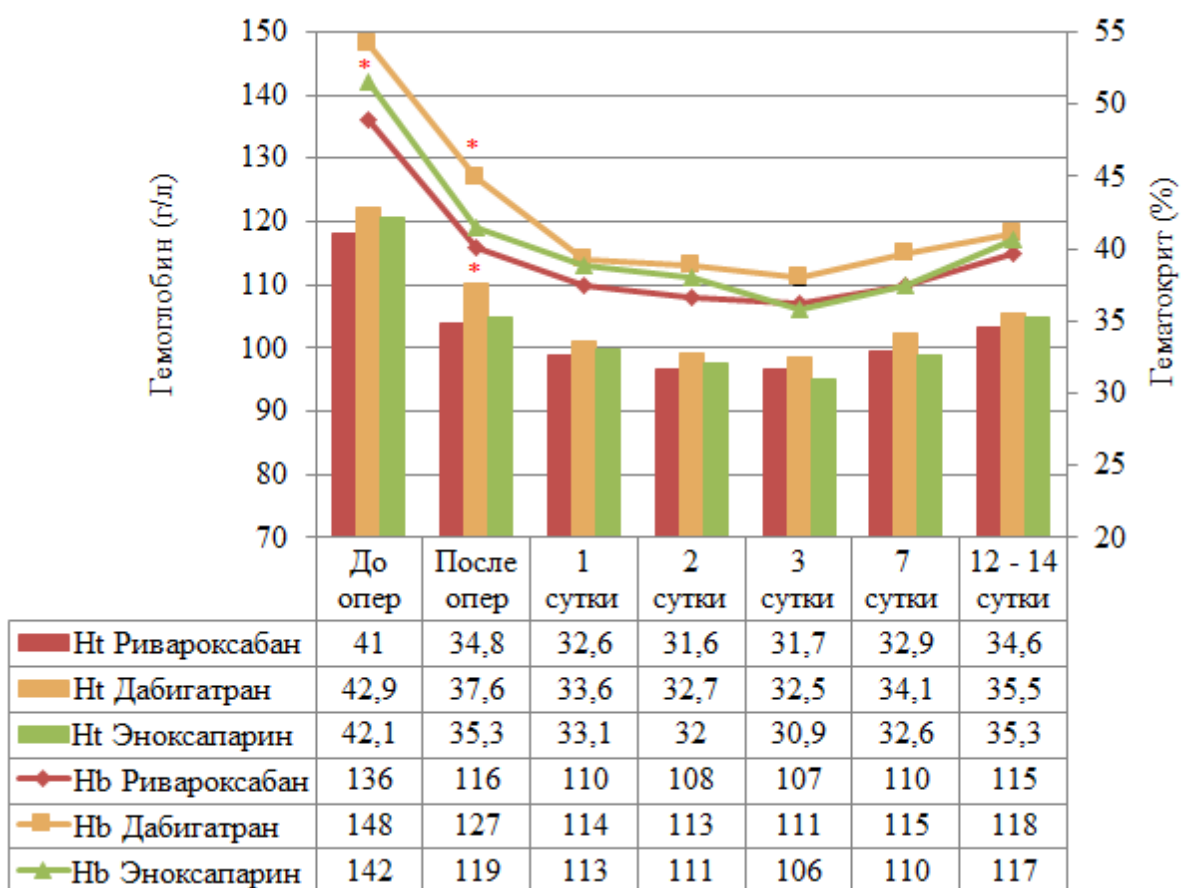
*И-опер –интраоперационная, Дренаж- дренажная кровопотеря*

Рисунок 4.4 – Объём наружной кровопотери

Очевидно, что найти статистические и клинически значимые отличия по объёму наружной кровопотери маловероятно в силу того, что терапия антикоагулянтами также, как и схема фармакологического гемостаза была одинаковой на этом этапе во всех исследуемых группах.

В этой связи представляет интерес с учётом внутренних, скрытых потерь оценка общей периоперационной кровопотери, определённой по уровню экстравазального гемоглобина по методу Nadler. В представленной выборке в качестве критического был выбран уровень гемоглобина на 3 сутки после операции, так как именно в этот период во всех группах зарегистрировано максимальное снижение гематологических показателей. Далее динамика уровней гемоглобина и гематокрита имела тенденцию к росту и достигала удовлетворительных значений к 14 суткам после операции. Данные продемонстрированы на рисунке 4.5.



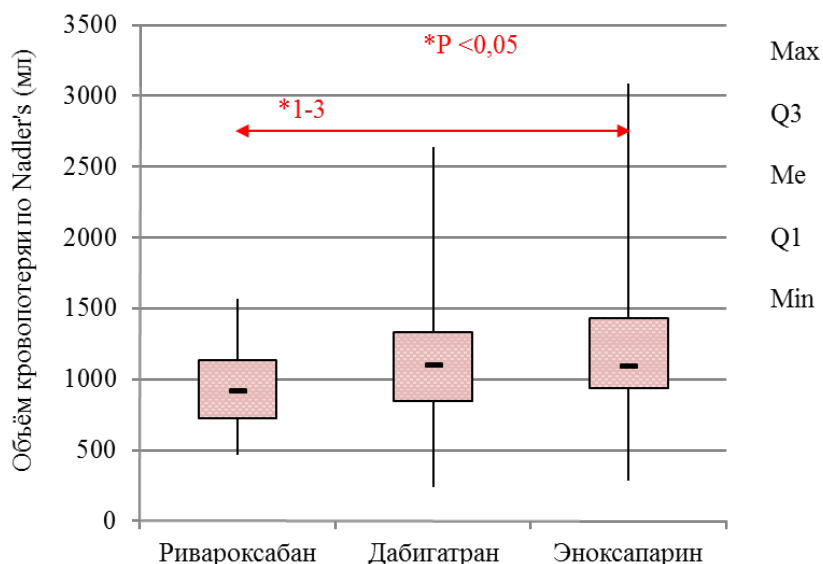


Дисперсионный анализ; \* статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 4.5 – Динамика гематологических показателей

Общий объем периоперационной кровопотери по методу Nadler и соавт. был определен у 39 пациентов в группе ривароксабана, 40 – в группе дабигатрана и 36 – в группе эноксапарина. Рассчитанный к 3 дню, общий объем излившейся из зоны операции крови существенно отличался от объема наружной кровопотери, измеренной в течение операционных суток ( $p < 0,001$  для всех групп). Более того, этот показатель имел и межгрупповые отличия. В группе ривароксабана объем кровопотери был на 16% меньше, чем в группах дабигатрана (на 182 мл) и эноксапарина (на 174 мл), при этом различия с контрольной группой были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Наибольший объем расчетной кровопотери оказался в группе эноксапарина, наименьший – в группе ривароксабана. Медиана (Q1; Q3) общего объема периоперационной кровопотери в группе ривароксабана составила 920 (725; 1136) мл, в группе дабигатрана 1102 (845; 1330) мл и в группе

эноксапарина 1094 (940; 1428) мл. Минимальные и максимальные значения были определены в пределах 466-1567 мл, 237-2635 мл и 285-3085 мл для 1-ой, 2-ой и 3-ей (контрольной) группы соответственно. Данные представлены на рисунке 4.6.



*Критерий Крускала-Уоллиса*

Рисунок 4.6 – Объем периоперационной кровопотери (по методу Nadler's)

Потребность в гемотрансфузии была минимальной в исследуемых группах. Тем не менее, в группе ривароксабана, где кровопотеря была наименьшей, трансфузия донорской крови не потребовалась ни одному пациенту, в то время как в группах дабигатрана и эноксапарина было перелито в общей сложности по 4 дозы аллогенной крови (1042 и 1162 мл соответственно).

Полученные данные позволяют предположить, что различия в объеме общей периоперационной кровопотери, вероятно, связаны с разной антикоагулянтной терапией в исследуемых группах. Косвенным доказательством в пользу данного предположения могут служить более низкие показатели гемоглобина и гематокрита в группе эноксапарина на 3 и 7 сутки после операции. И хотя статистически значимо эти показатели не отличались, клинический смысл заключается в их минимальных значениях у пациентов контрольной группы. На 3 сутки после операции среднее значение (СО) концентрации Hb у больных,

получающих эноксапарин, было определено на уровне 106 (14) г/л против 111 (17) г/л и 107 (14) г/л в группах дабигатрана и ривароксабана соответственно; среднее значение (СО) Нt в контрольной группе составило 30,9% (4%) против 32,5% (4,7%) в группе дабигатрана и 31,7% (3,9%) в группе ривароксабана. На 7 сутки после операции показатели Нb и Нt составили 110 (15) г/л и 32,6% (4%) в группе эноксапарина, 115 (17) г/л и 34,1% (4,6%) в группе дабигатрана, 110 (13) г/л и 32,9% (3,9%) у пациентов, принимающих ривароксабан.

Тем не менее, к моменту выписки из стационара на фоне нормализации гематологических показателей эти различия нивелировались. В связи с чем, представляется целесообразным для проверки данной гипотезы проведение отдельного исследования с заданной статистической мощностью для величины различий по Нb не менее 10 г/л, а для Нt не менее 5%.

#### ***4.2.2 Оценка геморрагических осложнений***

В качестве исходов при анализе геморрагических осложнений было определено абсолютное число наблюдений малых или массивных кровотечений.

Ни одного случая массивного кровотечения за всё время наблюдения отмечено не было, таким образом 95% вероятность развития этого осложнения на всю наблюдаемую популяцию составляет от 0 до 3,1% (0 из 119)

На этапе лечения в стационаре зарегистрировано одно геморрагическое осложнение, которое проявилось в виде спонтанного носового кровотечения у пациентки из группы ривароксабана. Кровотечение остановилось самостоятельно, исход благоприятный. В других группах геморрагических осложнений не наблюдалось. Статистически значимых отличий по частоте геморрагических осложнений между группами не найдено ( $p > 0,025$ )<sup>16</sup>. Данные представлены в таблице 4.1.

---

<sup>16</sup> Двусторонний вариант точного критерия Фишера:  $p = 0,494$  между Р – Д и  $p = 1,0$  между Р – Э. Уровень значимости  $\alpha = 0,025$ , с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений

Таблица 4.1 – Анализ геморрагических осложнений в стационаре

Группа	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)
Абсолютная частота	1/40	0/41	0/38
Доля	2,5%	0%	0%
95% ДИ	0,1% - 13,2%	0% - 8,6%	0% – 9,3%

На амбулаторном этапе было зафиксировано два геморрагических осложнения. У единственной пациентки, которая предпочла для амбулаторной терапии эноксапарин, идентифицирована гематома в области послеоперационного шва, исход благоприятный. Второе осложнение в виде спонтанного носового кровотечения было зафиксировано среди больных, отказавшихся от амбулаторной профилактики антикоагулянтами. Примечательно, что второе осложнение случилось у той же пациентки, у которой случилось носовое кровотечение в стационаре: дополнительной терапии не потребовалось, кровотечение купировалось самостоятельно, исход благоприятный.

Среди пациентов, продолживших терапию другими антикоагулянтами (ривароксабаном, дабигатраном или варфарином), геморрагических осложнений зарегистрировано не было. Статистически значимых отличий по количеству геморрагических осложнений среди пациентов на амбулаторном этапе не найдено ( $p > 0,007$ )<sup>17</sup>. Данные продемонстрированы в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Анализ геморрагических осложнений на амбулаторном этапе

Группа	Ривароксабан (n=34)	Дабигатран (n=52)	Эноксапарин (n=1)	Варфарин (n=5)	Без терапии (n=12)
Абсолютная частота	0/34	0/52	1/1	0/5	1/12
Доля	0%	0%	100%	0%	8,3%
95% ДИ	0% - 10,3%	0% - 6,9%	2,5% - 100%	0% - 52,2%	0,2% - 38,5%

<sup>17</sup> Уровень значимости  $\alpha = 0,007$  с учётом поправки Бонферрони на множественность сравнений

Таким образом, общая частота геморрагических осложнений в стационаре составила 0,8% (1/119 с 95% ДИ от 0% до 4,6%), на амбулаторном этапе 1,9% (2/104 с 95% ДИ от 0,2% до 6,8%).

#### 4.2.3 Анализ тромботических осложнений

В качестве исходов при анализе ВТЭО учитывали абсолютное количество следующих наблюдений: тромбоэмболия в систему легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и посттромбофлеботический синдром (ПТФС). На стационарном этапе ультразвуковое исследование венозного русла нижних конечностей было выполнено 82% пациентов (97 из 119). Статистически значимых отличий по количеству обследованных больных между группами не выявлено. Данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Ультразвуковое исследование в стационаре

*Абсолютное кол-во пациентов, критерий  $\chi^2$*

Группа	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	Р
УЗИ перед выпиской	35	34	29	0,43
Не обследованные	5	7	9	

Тромботические осложнения были зарегистрированы у 10,3% пациентов в группе ривароксабана (4/39 с 95% ДИ от 2,9% до 24,2%), у 7,3% пациентов в группе дабигатрана (3/41 с 95% ДИ от 1,5% до 19,9%) и у 7,9% пациентов в группе эноксапарина (3/38 с 95% ДИ от 1,7% до 21,4%). Ещё у одной пациентки, исходно принимавшей ривароксабан, тромбоз развился после смены терапии (по поводу носового кровотечения) на фоне профилактики эноксапарином. Таким образом, в общей популяции частота тромботических осложнений составила 11 случаев на 119 больных или 9,2% (11/119 с 95% ДИ от 4,7% до 15,9%). Статистически

значимых отличий по частоте осложнений между группами не найдено ( $p > 0,017$ )<sup>18</sup>. Структура ВТЭО представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Структура ВТЭО в стационаре

*Абсолютное кол-во пациентов*

Группа		Ривароксабан	Дабигатран	Эноксапарин
Тромбоз	ТЭЛА	0	0	0
	ТГВ	3	3	3
	ПТФС	1	0	0
Без патологии		35	38	35
Всего		39	41	38

Следует отметить, что наблюдаемая частота возникновения тромбозов в ближайшем послеоперационном периоде выше, чем аналогичная для тромбозов с клинической симптоматикой по данным литературы. Вероятно, это связано с тем, что тотальный инструментальный скрининг перед выпиской больных из стационара не является рутинной практикой, более того не рекомендован [93, 141], в том числе из-за дороговизны ультразвукового исследования.

Важным представляется и тот факт, что среди всех выявленных случаев тромбоза только два имели клиническую симптоматику, остальные же были находкой при проведении инструментального исследования. Таким образом, на фоне медикаментозной профилактики 9 из 11 случаев тромбоза были «немыми», что составляет 82%! Доверительный интервал находится, с вероятностью 95%, в диапазоне от 48,2% до 97,7%, то есть бессимптомным тромбоз может оказаться как минимум у каждого второго, а как максимум у каждого пациента. Данные о частоте тромбоосложнений продемонстрированы на рисунке 4.7.

<sup>18</sup> С учётом поправки Бонферрони на множественность сравнений

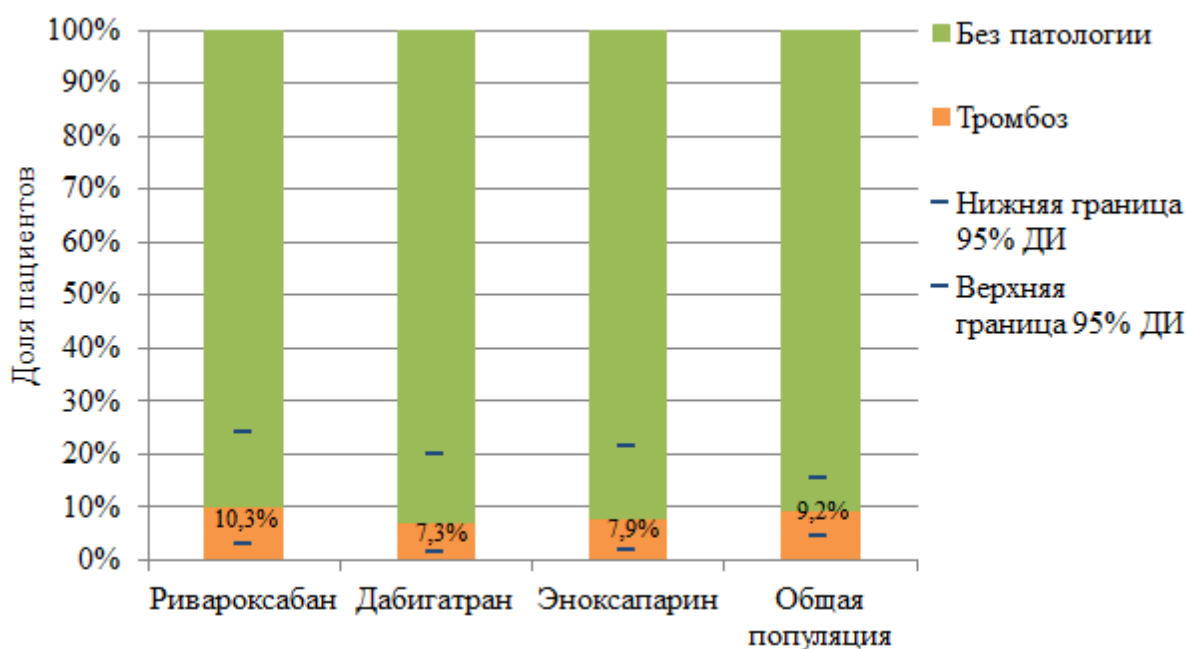


Рисунок 4.7 – Частота тромботических осложнений в стационаре

Очевидно, что своевременно не выявленные и, соответственно, адекватно не пролеченные тромбозы представляют серьезную опасность. Предсказать эмбологенность таких образований не представляется возможным! К сожалению, часть таких тромбозов может манифестировать летальной ТЭЛА в послеоперационном периоде, а также в течение ближайших месяцев после выписки из стационара внешне «благополучных» пациентов.

Это опасение подтверждается данными, полученными нами при анализе исходов тромбоосложнений через месяц (35 дней) после операции. Так реканализация возникших в стационаре тромбозов, по данным ультразвукового исследования, наступила у 3 из 8 обследованных пациентов, что составляет 37,5%, то есть менее, чем у половины больных (доля 0,375; 95% ДИ от 0,085 до 0,755). К сожалению, истинный исход тромбоза ещё у 3 пациентов установить не удалось из-за невозможности по той или иной причине выполнить амбулаторно УЗИ вен нижних конечностей. Данные об исходах тромбоосложнений представлены на рисунке 4.8.



Рисунок 4.8 – Исходы тромботических осложнений

#### ***4.2.4 Оценка эффективности антикоагулянтной терапии и комплаентности пациентов на амбулаторном этапе***

Неудовлетворительные результаты лечения ТГВ вероятно связаны с неадекватной терапией на амбулаторном этапе. Большинство пациентов (8 из 11) не придерживались полученных при выписке рекомендаций. Несмотря на наличие тромбоза, 7 из 11 больных предпочли продолжить приём новых пероральных антикоагулянтов в профилактической дозе<sup>19</sup>, при этом основным мотивом такого выбора было названо удобство приёма и отсутствие необходимости в лабораторном контроле. Только 2 пациента продолжили лечение варфарином и одна пациентка лечебными дозами эноксапарина. При этом ни у одного больного принимающего варфарин реканализация не наступила, что связано, по-видимому, с недостаточной дозой антикоагулянта, так как контролировать показания МНО в амбулаторных условиях возможности у пациентов не было. К сожалению, исход лечения ТГВ эноксапаринном неизвестен из-за того, что пациент не выполнил УЗИ на амбулаторном этапе.

<sup>19</sup> На момент проведения исследования ривароксабан и дабигатран ещё не были зарегистрированы в России для лечения ТГВ, а только для профилактики ВТЭО после ортопедических операций



Данные о медикаментозной терапии тромботических осложнений на амбулаторном этапе представлены на рисунке 4.9.

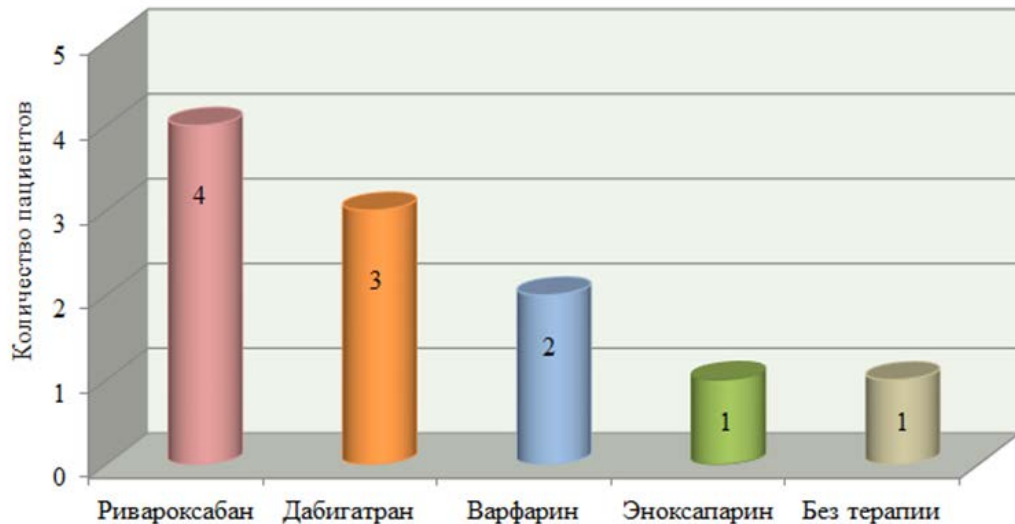


Рисунок 4.9 – Амбулаторная терапия ТГВ

Таким образом, отсутствие преемственности на амбулаторном этапе, недоступность быстрого и своевременного лабораторного контроля, инструментального обследования, а также очереди к специалистам смежных специальностей, приводят к неадекватному лечению осложнений после выписки из стационара, либо к бесконтрольному приёму непрямых антикоагулянтов, либо вовсе к отказу пациентов от любой терапии. В этих условиях представляется целесообразным выбор в пользу новых пероральных антикоагулянтов ввиду ряда преимуществ:

- удобство пероральной формы,
- фиксированная доза,
- независимость от приёма пищи,
- отсутствие необходимости в лабораторном контроле,
- простая и понятная пациенту схема терапии,
- широкий терапевтический диапазон.

Именно первые пять преимуществ назвали пациенты в качестве основных критериев при выборе препарата для амбулаторной профилактики. Из 104 опрошенных на амбулаторном этапе пациентов, 93 была рекомендована антикоагулянтная терапия с профилактической целью. Подавляющее большинство пациентов – 85% (79 из 93) – предпочли терапию новыми пероральными антикоагулянтами, при этом 52,7% пациентов (49 из 93) продолжили профилактику дабигатраном и 32,3% – ривароксабаном (30 из 93). Только 3 участника опроса выбрали для приёма варфарин (3 из 93; 3,2%) и 11 больных сообщили об отказе продолжить профилактику (11 из 93, 11,8%). Данные о предпочтениях пациентов показаны на рисунке 4.10.

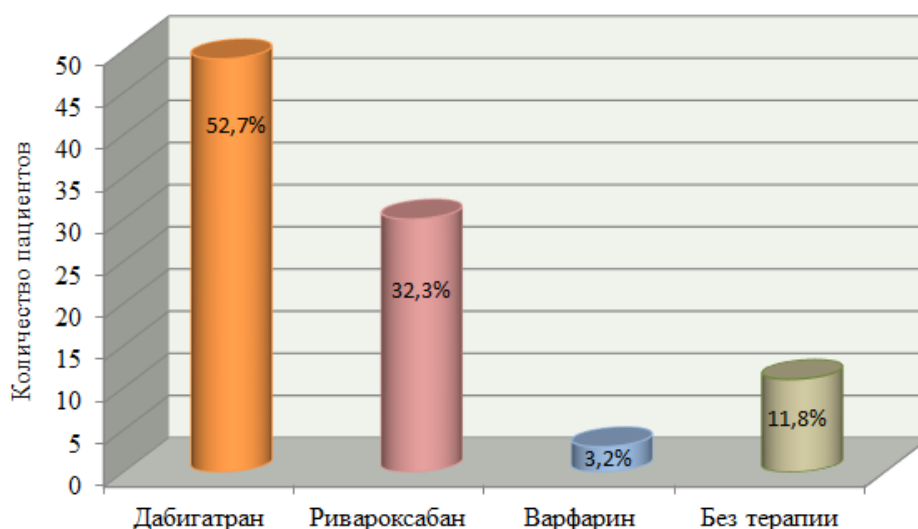


Рисунок 4.10 – Профилактика ВТЭО на амбулаторном этапе

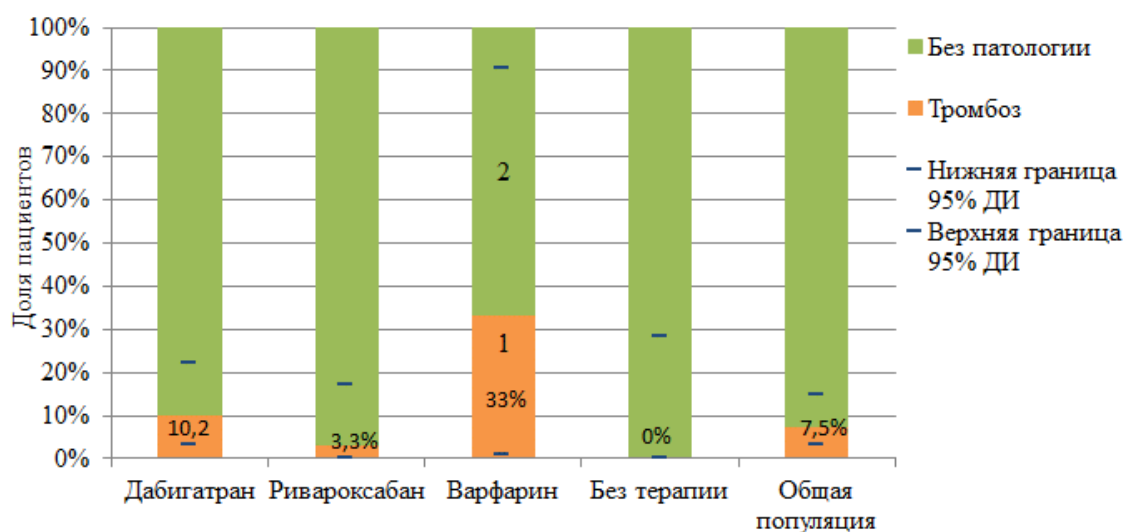
В соответствие с полученными при выписке из стационара рекомендациями 58% пациентов выполнили ультразвуковое исследование вен нижних конечностей (54 из 93). Статистически значимых отличий по количеству обследований среди амбулаторных пациентов не выявлено. Данные представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Ультразвуковое исследование на амбулаторном этапе

Абсолютное кол-во пациентов,  
точный критерий Фишера, поправка Бонферрони

Группа	Дабигатран (n=49)	Ривароксабан (n=30)	Варфарин (n=3)	Без терапии (n=11)	P
УЗИ через 35 дней	31	17	1	5	>0,008
Не обследованные	18	13	2	6	

Несмотря на то, что 88% пациентов (82 из 93) продолжили медикаментозную профилактику на амбулаторном этапе и проявили комплаентность к терапии, в течение 35 дней после операции у 7,5% больных были зарегистрированы вновь сформировавшиеся тромбозы (7 из 93; ДИ от 3,1% до 14,9%). Среди пациентов, принимавших дабигатран, частота тромбозов составила 10,2% (5 из 49; 95% ДИ от 3,4% до 22,2%). В группе больных, получавших ривароксабан, зарегистрировано 3,3% тромботических осложнений (1 из 30; 95% ДИ от 0,1% до 17,2%). Среди участников исследования, кто продолжил профилактику варфарином, частота тромбозов составила 33% (1 из 3, доля 0,33; 95% ДИ от 0,8% до 90,6%). У пациентов, отказавшихся от амбулаторной профилактики, вновь образованных тромбозов не зарегистрировано (0 из 11; 95% ДИ от 0% до 28,5%). Данные о частоте тромботических осложнений продемонстрированы на рисунке 4.11.



Для группы варфарина дополнительно указано абсолютное число пациентов

Рисунок 4.11 – Частота ТГВ на амбулаторном этапе

Статистически значимых отличий по частоте ВТЭО между группами не найдено ( $p > 0,008$ )<sup>20</sup>.

Из 104 пациентов, наблюдаемых до конца исследования, двое сообщили о намерении продолжить антикоагулянтную терапию до полной реканализации тромбозов. В обоих случаях это были больные с ТГВ, принимающие варфарин. Остальные 102 пациента заявили о прекращении терапии во время последнего (через 35 дней после операции) визита. Среднее значение (СО) общей продолжительности терапии у этих больных на стационарном и амбулаторном этапах составило 30 (8) дней с максимальным диапазоном от 7 до 53 дней, что свидетельствует, в целом, о соблюдении рекомендованных сроков профилактики. Опасение вызывает лишь факт несоблюдения сроков терапии у 9 пациентов с тромбозами.

Мы также проанализировали удовлетворенность участников исследования антикоагулянтной терапией в стационаре и на амбулаторном этапе, попросив оценить удобство применения препарата по следующей шкале: очень удобно, удобно, нейтрально, неудобно, затрудняюсь ответить. Кроме этого пациенты имели возможность оставить любые комментарии по поводу терапии на первом (при выписке из стационара) и втором (через 35 дней после операции) визите.

На стационарном этапе подавляющее большинство больных, принимающих современные пероральные антикоагулянты, назвали терапию удобной, отметив при этом преимущество однократного приёма и возможность избежать дополнительной инъекции. Среди принимающих ривароксабан таких оказалось 37 человек, а дабигатран – 40. Только два пациента из группы ривароксабана оценили прием антикоагулянтов как неудобный, при этом одной пациенткой основной причиной неудобства была названа смена терапии с пероральной формы на инъекционную. Два человека (по одному из каждой группы) затруднились с ответом.

---

<sup>20</sup> С учётом поправки Бонферрони на множественность сравнений

Напротив, пациенты, принимавшие эноксапарин, хотя и были в целом довольны терапией (26 из 38 больных оценили её как удобную), чаще других расценивали своё отношение как нейтральное, обращая внимание на неудобство инъекционной формы препарата (5 из 38), при этом 7 участников опроса вообще затруднились ответить на поставленный вопрос. Данные о степени удовлетворённости пациентов в стационаре представлены на рисунке 4.12.

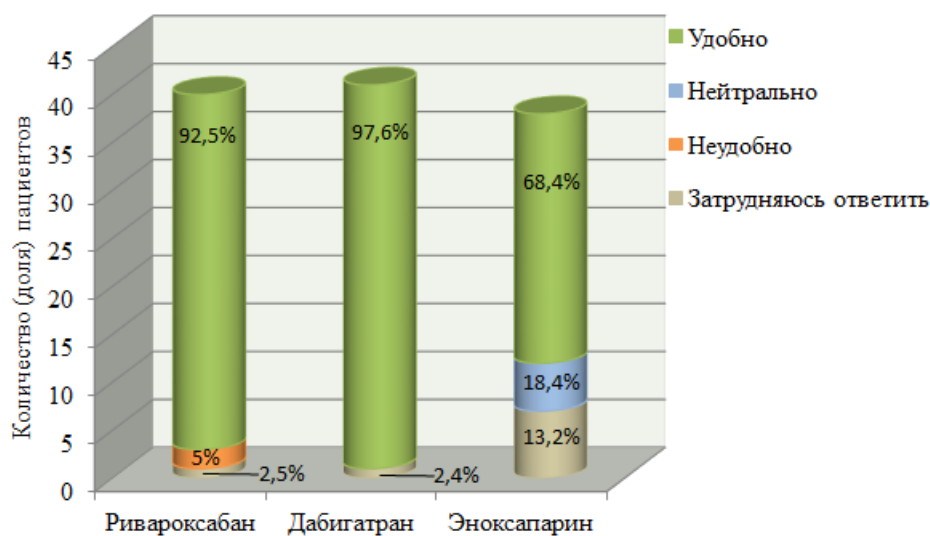


Рисунок 4.12 – Степень удовлетворённости пациентов медикаментозной профилактикой в стационаре

Примечательно, что в стационаре инъекционная форма препарата у большинства пациентов не вызывает неудобств, в то время как после выписки домой это же большинство предпочитает таблетированный приём антикоагулянта. На амбулаторном этапе только одна пациентка из 104 сделала выбор в пользу эноксапарина из-за возникшего тромбоза, остальные же предпочли пероральные формы препаратов. Подавляющее большинство больных, принимавших пероральные антикоагулянты нового поколения, определили удобство приёма как основное преимущество, вложив в это понятие не только фиксированную дозу и пероральную форму, но и возможность не ходить в поликлинику для сдачи анализов. Именно эти факторы predeterminedелили комплаентность к терапии на

амбулаторном этапе. Таким образом, среди принимающих ривароксабан, удобной амбулаторную тромбопрофилактику назвали 94% пациентов (32 из 34), среди получающих дабигатран – 86,5% (45 из 52), в то время как среди лечившихся варфарином – только 40% (2 из 5). Нейтральное отношение к терапии высказали 6% (2/34), 13,5% (7/52) и 40% (2/5) пациентов в популяциях, получавших ривароксабан, дабигатран и варфарин соответственно. И один участник опроса, принимающий варфарин, затруднился с ответом. Степень удовлетворённости пациентов амбулаторной тромбопрофилактикой представлена на рисунке 4.13.

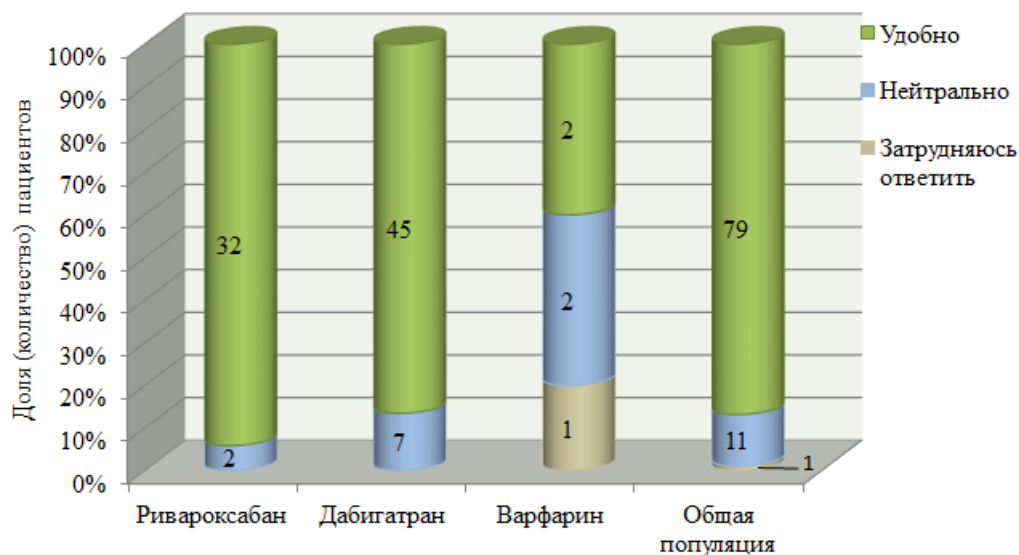


Рисунок 4.13 – COMPLAINTNESS TO THERAPY WITH ANTICOAGULANTS ON THE OUTPATIENT STAGE

В общей популяции амбулаторных пациентов абсолютное большинство – 99% (91 из 92) предпочло терапию пероральными антикоагулянтами, из них удобной терапию признали 87% (79 из 91) больных, нейтральное отношение высказало 12% (11 из 91) и затруднился с ответом лишь один пациент, что составило 1%. При этом наилучшую COMPLAINTNESS к терапии продемонстрировали пациенты, которые принимали пероральные антикоагулянты нового поколения.

Таким образом, результаты проведенного проспективного исследования свидетельствуют о том, что новые схемы медикаментозной тромбопрофилактики сравнимы по своей эффективности и безопасности с классической монотерапией эноксапарином.

Последовательное сочетание НМГ (эноксапарина) с новыми пероральными антикоагулянтами ривароксабаном и дабигатраном не сопровождается увеличением наружной и общей периоперационной кровопотери по сравнению с контрольной группой. Напротив, статистически значимое увеличение объема периоперационной кровопотери в группе эноксапарина может свидетельствовать о худшем профиле безопасности для этого препарата, однако этот аспект требует дальнейшего изучения в статистически более мощном исследовании.

В целом анализ геморрагических осложнений подтверждает низкий риск спонтанных кровотечений для всех исследуемых схем медикаментозной профилактики ВТЭО и с доверительной вероятностью 95% не превышает 3,1% для массивных кровотечений. При этом риск «малых» кровотечений, не представляющих непосредственной угрозы жизни составляет до 4,6% (95% ДИ – 0 - 0,046) на стационарном и от 0,03% до 5,91% на амбулаторном этапе. Следует также отметить, риск спонтанного кровотечения может быть и не связан непосредственно с антикоагулянтной терапией и встречается также среди пациентов, не принимавших антикоагулянты на амбулаторном этапе, однако этот вопрос требует отдельного изучения.

Использование транексамовой кислоты на фоне различных схем тромбопрофилактики не сопровождалось клинически и статистически значимым увеличением частоты тромботических осложнений в исследуемых группах. Однако представляется важным факт недооценки частоты бессимптомных тромбозов после операций эндопротезирования тазобедренного сустава. В этой связи представляется целесообразным рекомендовать УЗИ скрининг венозного русла нижних конечностей перед выпиской больных из стационара и через месяц

после операции, который для пациентов с дополнительными факторами риска должен быть обязательным.

Для профилактики и лечения уже возникших ТГВ в стационаре могут быть рекомендованы как новые пероральные антикоагулянты, так и классическая монотерапия эноксапарином. Однако терапия ривароксабаном или дабигатраном представляется более предпочтительной ввиду хорошей комплаентности пациентов, а также снижения нагрузки на средний медперсонал и лабораторную службу. Очевидно, что для лечения и профилактики в амбулаторных условиях оптимальными являются антикоагулянты нового поколения, которые, обеспечивая сравнимую с эноксапарином и варфарином эффективность, делают терапию максимально комфортной для пациента.

#### **4.3 Обсуждение результатов**

Результаты многоцентрового проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений» продемонстрировали хорошую эффективность профилактики ВТЭО по выборке из УНИИТО в сравнении с общероссийскими данными.

Наряду с этим участие в наблюдательной программе позволило выявить ряд проблем и послужило причиной пересмотра рутинной профилактики тромботических осложнений, сложившейся в клинике к 2010 году. Несмотря на то, что существующая на тот момент практика была приведена в соответствие с клиническими рекомендациями и действующими стандартами, остался нерешённым ряд вопросов, касающихся преемственности профилактики на амбулаторном этапе.

Побудительным мотивом к продолжению научных изысканий в этом направлении стало появление нового поколения пероральных антикоагулянтов, наряду с широким внедрением в повседневную клиническую практику метода консервативного гемостаза с использованием ТК.



Полученные в ходе проспективного исследования данные показали, что предложенные схемы, последовательно сочетающие эноксапарин с новыми пероральными антикоагулянтами, являются эффективными и безопасными методами профилактики венозных тромбозов, как в стационаре, так и на амбулаторном этапе. Их эффективность сравнима с классической монотерапией эноксапарином, а риск геморрагических осложнений, в том числе в отношении скрытой послеоперационной кровопотери, минимален.

Рутинное использование транексамовой кислоты, как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде не сопровождается увеличением риска тромбоосложнений и является безопасным средством консервативного гемостаза как в сочетании с классической терапией эноксапарином, так и с новыми схемами профилактики ВТЭО.

Результаты исследования позволяют утверждать, что риск бессимптомных тромбозов, как в ближайшем, так и в отсроченном послеоперационном периоде остаётся недооцененным, представляет реальную угрозу для пациентов и потенциально может ухудшить результаты хирургического лечения. В связи с этим представляется целесообразным проводить УЗИ-скрининг венозного русла нижних конечностей у пациентов с дополнительными факторами риска перед выпиской из стационара и через месяц после вмешательства.

Использование для послеоперационной тромбопрофилактики современных пероральных антикоагулянтов ривароксабана и дабигатрана является предпочтительным вследствие удобства приёма и фиксированной дозы, отсутствия необходимости в лабораторном контроле, низкой инвазивности и снижения нагрузки на медицинский персонал, а также хорошей комплаентности пациентов к рекомендованной терапии.

Таким образом, анализ результатов, полученных от участия в многоцентровом проекте и в ходе проспективного исследования, привёл к кардинальному изменению структуры профилактики ВТЭО в Уральском НИИ травматологии и ортопедии как в стационаре, так и на амбулаторном этапе.

## Резюме

Пероральные антикоагулянты нового поколения ривароксабан и дабигатран являются эффективными и безопасными средствами в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО и обладают преимуществом по сравнению с классической терапией эноксапарином и варфарином в отношении комплаентности пациентов к рекомендованному на амбулаторном этапе лечению.

Риск бессимптомных тромбозов в структуре ВТЭО недооценён. Доля бессимптомных ТГВ существенно превышает долю ТГВ с клиническими проявлениями как в стационаре, так и на амбулаторном этапе, и не зависит от схемы тромбопрофилактики.

## **ГЛАВА 5**

### **СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ И РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО**

Отличительной особенностью фармакологического сопровождения операций эндопротезирования является возможность одновременного использования препаратов, разнонаправленно влияющих на систему гемостаза, когда медикаментозная профилактика ВТЭО реализуется наравне с превентивным введением ТК с целью минимизации периоперационной кровопотери.

Существует потенциальный риск того, что совместное применение антикоагулянтов и антифибринолитиков может повлиять на типичную реакцию системы гемостаза и непропорционально изменить вероятность развития как геморрагических, так и тромбоземболических осложнений.

Для решения поставленных в работе задач нами была проведена сравнительная оценка состояния системы гемостаза на фоне различных схем использования ТК и антикоагулянтной терапии (проспективное исследование, выборки 1П и 2П).

#### **5.1 Состояние системы гемостаза на фоне рутинного применения транексамовой кислоты при стандартном первичном эндопротезировании**

Для первичной оценки влияния ТК на состояние системы гемостаза был выполнен сравнительный анализ показателей стандартных скрининговых тестов в условиях фармакологического гемостаза и без него у пациентов, получавших классическую профилактику ВТЭО эноксапарином натрия.

Критериями для оценки внешнего пути свёртывания крови, реализованного через VII фактор, были выбраны показатели протромбинового времени (ПТВ) и определённое по нему МНО. Интегральную оценку факторов внутреннего пути

(XII, XI, IX, VIII, ПК, ВМК) изучали по динамике АЧТВ. Эти же показатели (ПТВ, МНО, АЧТВ) использовали для определения активности факторов общего пути коагуляционного каскада (X, V, II и I).

Для анализа фибринолитической активности определяли скорость XIII-зависимого фибринолиза и растворимые фибрин-мономерные комплексы. Также анализировали динамику количества тромбоцитов и концентрации фибриногена.

### 5.1.1 Анализ показателей плазменного звена гемостаза

Данные статистического анализа лабораторных показателей (выборка 1П) представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Показатели плазменного звена гемостаза на этапах исследования

Этап исследования	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
<i>АЧТВ (сек)</i>			
Фон*	28,3 (2,7)	27,8 (2,3)	0,409
После операции**	28,4 (26,4; 31,6)	27,7 (25,9; 29,9)	0,287
1 сутки*	30,6 (3,6)	29 (4)	0,096
3 сутки**	27,4 (25,4; 30,1)	27,7 (25,7; 29,5)	0,932
7 сутки*	29 (3,6)	27,3 (2,4)	<b>0,024</b>
14 сутки**	27,7 (26,6; 29,7)	27,9 (26,8; 30,3)	0,799
<i>ПТВ (сек)</i>			
Фон**	13,1 (10,5; 13,6)	12,6 (9,7; 13,5)	0,351
После операции*	13,8 (2,2)	13 (2,3)	0,129
1 сутки*	14,4 (2,1)	13,5 (2,6)	0,106
3 сутки**	13,3 (12,3; 14)	12,7 (10,3; 14,6)	0,593
7 сутки**	12,7 (11,6; 13,4)	12,8 (9,8; 13,5)	0,909
14 сутки**	13 (11,5; 14,3)	13,2 (12,5; 13,9)	0,799
<i>МНО</i>			
Фон*	0,98 (0,08)	0,98 (0,08)	0,784
После операции**	1,09 (1,04; 1,15)	1,08 (1; 1,14)	0,456
1 сутки*	1,14 (0,11)	1,12 (0,11)	0,372
3 сутки**	1,01 (0,96; 1,05)	1 (0,96; 1,1)	0,834

## Продолжение таблицы 5.1

Этап исследования	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
7 сутки*	0,96 (0,07)	0,97 (0,01)	0,445
14 сутки**	0,99 (0,94; 1,07)	0,98 (0,93; 1,05)	0,67

\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента;

\*\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

За всё время наблюдения показатели плазменного звена гемостаза находились в пределах референсного интервала и статистически значимо не отличались в исследуемых группах, за исключением показателя АЧТВ на 7 сутки после операции, что не имеет существенной клинической значимости. Динамика представлена на рисунке 5.1.

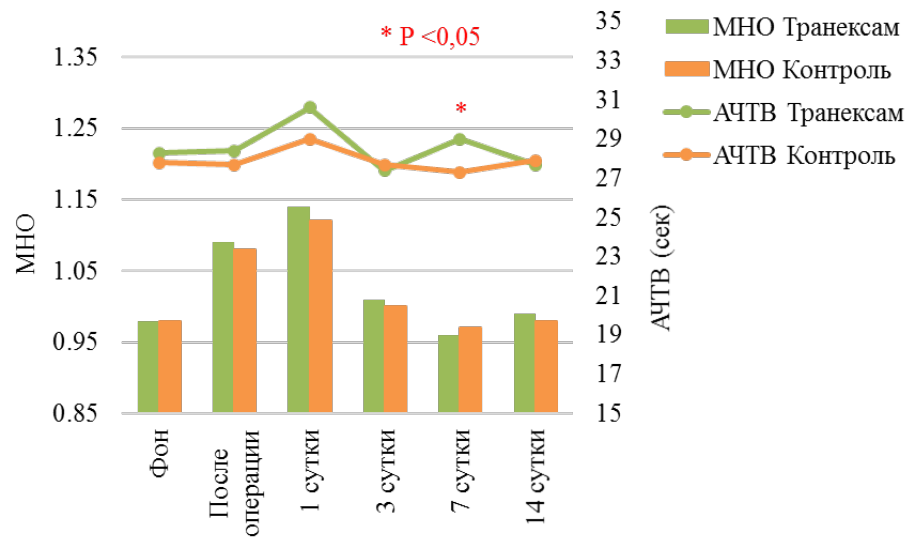


Рисунок 5.1 – Динамика показателей плазменного звена гемостаза

Предоперационные значения АЧТВ находились в пределах нормальных значений и практически не изменялись непосредственно после операции. К 1 суткам после операции на фоне кровопотери показатель АЧТВ немного удлинялся в результате потребления факторов свёртывания в зоне локального гемостаза и умеренной гемодилюции на фоне периоперационной инфузионной терапии. Значения АЧТВ в пределах референсного интервала в этом периоде

свидетельствуют о высоком компенсаторном резерве, что выглядит логично на фоне кровопотери лёгкой степени у подавляющего большинства пациентов.

После прекращения внутреннего кровотечения из кости и наступления спонтанного гемостаза в зоне операции показатель АЧТВ постепенно возвращался к предоперационным значениям в течение 2-х недель после операции.

Схожую динамику продемонстрировал и показатель протромбинового времени. Его максимальное значение в пределах верхней границы референсного интервала зафиксировано на 1 сутки после операции в группах сравнения. В дальнейшем он снижался, возвращаясь к предоперационным значениям, до момента выписки больных из стационара. Очевидно, что и показатель МНО отражал связанную с ПТВ тенденцию.

Таким образом, динамика показателей плазменного звена гемостаза, отражающая внешний, внутренний пути свёртывания и общий коагуляционный каскад продемонстрировали однонаправленную тенденцию, характерную для крупных ортопедических вмешательств. Изменения были связаны с кровопотерей, умеренным потреблением факторов свёртывания в зоне локального гемостаза, а также с их относительным снижением вследствие гемодилюции на 1 сутки после операции. При этом колебания значений в пределах референсного интервала свидетельствуют о хорошем компенсаторном резерве.

### 5.1.2 Оценка уровня тромбоцитов

Статистические данные об уровне тромбоцитов представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Количество тромбоцитов на этапах исследования

*Тромбоциты (x 10<sup>9</sup>/л)*

Этап исследования	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
Фон*	252 (57)	251 (53)	0,895
После операции*	204 (50)	215 (50)	0,376
1 сутки**	221 (184; 250)	207 (177; 241)	0,516
3 сутки**	218 (168; 247)	208 (164; 253)	0,661

## Продолжение таблицы 5.2

Этап исследования	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
7 сутки*	343 (95)	372 (91)	0,197
14 сутки*	474 (118)	509 (146)	0,396

\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента;

\*\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Перед операцией количество тромбоцитов было в пределах нормы и статистически значимо не отличалось в исследуемых группах. Сразу после операции их количество умеренно снижалось на фоне кровопотери и локализации в зоне операции. Начиная с 3 суток, их количество начинало нарастать, достигая верхней границы референсного интервала к 7 суткам после вмешательства. К моменту выписки, через 2 недели после операции, у всех пациентов наблюдался умеренный послеоперационный тромбоцитоз, что является нормальным компенсаторным ответом на операционную травму. Данные проиллюстрированы на рисунке 5.2.

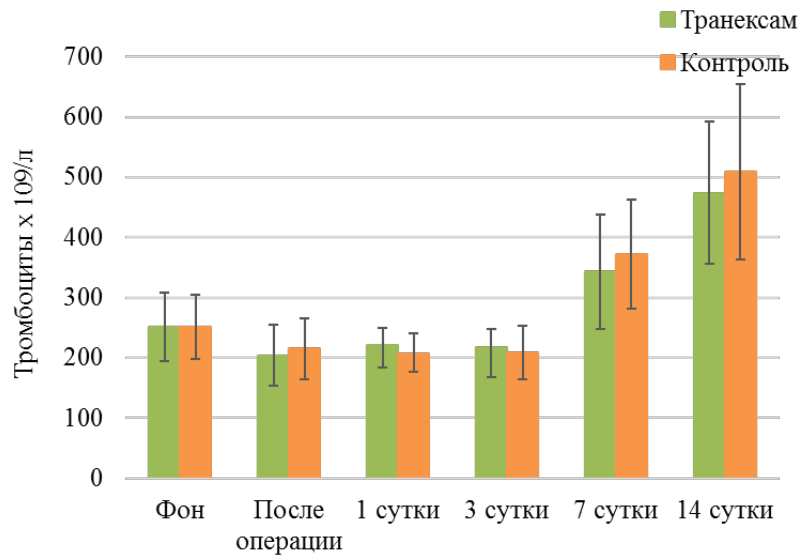


Рисунок 5.2 – Динамика количества тромбоцитов

Следует отметить, что на фоне профилактических доз эноксапарина натрия ни у одного пациента не было отмечено гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Таким образом, динамика количества тромбоцитов отражала типичную компенсаторную реакцию системы гемостаза на операционную травму и стресс и значительно не различалась статистически и клинически в исследуемых группах.

### 5.1.3 Анализ концентрации фибриногена и показателей фибринолиза

Результаты статистического анализа концентрации фибриногена, скорости XIIa-зависимого фибринолиза и РФМК представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Показатели фибриногена и фибринолиза на этапах исследования

Этап исследования	Транексам (n=40)	Контроль (n=34)	P
<i>Фибриноген (г/л)</i>			
Фон*	2,8 (0,4)	2,6 (0,5)	0,236
После операции**	2,3 (2; 2,6)	2,3 (2; 2,8)	0,688
1 сутки**	2,9 (2,5; 3,4)	2,8 (2,6; 3,1)	0,640
3 сутки**	5,5 (4,8; 7)	6 (4,9; 7,3)	0,358
7 сутки*	5,4 (1,2)	5,3 (1,5)	0,997
14 сутки**	4,4 (3,9; 5)	3,7 (3,4; 4,9)	0,296
<i>XII-a зависимый фибринолиз (мин)</i>			
Фон**	6,4 (5,9; 7,5)	6 (5,3; 7,3)	0,184
После операции**	12,2 (9,6; 13,9)	10 (8,5; 10,8)	<b>0,011</b>
1 сутки**	14,7 (12,9; 16,7)	12,3 (9,6; 13,8)	<b>0,004</b>
3 сутки*	18,9 (5,4)	19,6 (6,9)	0,678
7 сутки**	14,7 (12,5; 16,5)	14,3 (11,9; 17,1)	0,971
14 сутки**	9,8 (8,5; 12,8)	10,5 (9,2; 13,4)	0,424
<i>РФМК (мг%)</i>			
Фон**	4,75 (4; 5,5)	4 (3,6; 5)	<b>0,032</b>
После операции**	8 (6; 8,5)	7 (4,9; 8,1)	0,224
1 сутки*	10,7 (3,4)	10,1 (4,4)	0,493
3 сутки**	21 (16; 26)	21 (15,3; 27,5)	0,846
7 сутки*	18,7 (5,8)	18,3 (5,8)	0,749
14 сутки*	13,6 (6)	13,5 (5)	0,956

\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента;

\*\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни



Концентрация фибриногена перед операцией была в пределах физиологической нормы у всех пациентов. Сразу после операции количество фибриногена немного снижалось, что может быть обусловлено как кровопотерей, так и поступлением его в зону локального гемостаза. Начиная с 1 суток после операции, концентрация фибриногена быстро нарастала, достигая максимальных значений к 3 суткам после операции, что связано с повышенной потребностью в субстрате фибринообразования. В этот период плазменная концентрация белка немного превышала верхнюю границу референсного интервала. Через неделю после операции уровень фибриногена снижался, а к моменту выписки из стационара был в пределах верхней границы нормальных значений у большинства пациентов. В целом, динамика концентрации фибриногена отражала типичную реакцию системы гемостаза на реконструктивное ортопедическое вмешательство и статистически значимо не различалась в исследуемых группах.

Клинический интерес представляет динамика скорости XIIa-зависимого фибринолиза. Фоновые показатели были нормальными и статистически значимо не отличались между группами. После операции фибринолитическая активность замедлялась в обеих группах, однако на фоне консервативного гемостаза ТК скорость фибринолиза была статистически значимо ниже в группе «Транексам» по сравнению с контрольной до 1 суток после операции.

Замедление фибринолитической активности характеризует типичную реакцию системы гемостаза на операционную травму, которая через внешний и внутренний механизмы запускает одновременно процесс гемокоагуляции и фибринолиза. При этом активация фибринолиза в зоне локального гемостаза сопровождается потреблением его факторов в области операционной раны и снижением их концентрации в периферической крови, что проявляется замедлением фибринолитической активности, выраженной через тест XIIa-зависимого фибринолиза. Наряду с этим, циркулирующая в крови ТК конкурентно с активаторами фибринолиза блокирует лизиновые остатки в молекуле плазминогена, препятствует его нормальной трансформации в плазмин, что

лабораторно проявилось более медленным лизисом эуглобулиновой фракции у пациентов в группе «Транексам».

Следует особо отметить, что антифибринолитическая активность ТК сохраняется в плазме только 7-8 часов, а в тканях не более 17 часов, в связи с чем дальнейшее замедление фибринолиза никак не может быть обусловлено использованием фармакологического гемостаза. Учитывая период полувыведения ТК и время её последней инфузии (через 6 часов от предоперационной), представляется логичным, что изменения фибринолитической активности спустя 1 сутки после операции не может быть опосредовано действием ТК.

Действительно, начиная с 1 суток после операции, наблюдалось дальнейшее замедление фибринолиза, минимальная активность которого зафиксирована на 3 сутки после вмешательства, однако никакой статистической и клинически значимой разницы в показателях лабораторного теста между группами выявлено не было.

В данном случае, клиническое значение имеет сам факт низкой фибринолитической активности, нормализация которой происходит достаточно медленно, когда показатели XIIa-зависимого фибринолиза приближались к верхней границе референсного интервала только через 2 недели после операции. С клинической точки зрения это ассоциирует с повышенным риском тромботических осложнений, что характерно для больших ортопедических вмешательств и диктует необходимость продолжения терапии антикоагулянтами после выписки больных из стационара.

Показатели РФМК продемонстрировали комплементарную динамику со значениями теста XIIa-зависимого фибринолиза. Исходные показатели были определены в пределах верхней границы референсного интервала, что может быть связано с тем, что большинство пациентов имели дополнительные факты риска ВТЭО, и были статистически значимо выше в группе «Транексам» по сравнению с контрольной. Однако с клинической точки зрения различия в 0,75 мг% можно признать несущественными.

Продукты деградации фибрина прогрессивно увеличивались до 3-х суток после операции, когда активация фибринолиза в зоне локального гемостаза была наибольшей, а скорость теста XIIa-зависимого фибринолиза, определённого в периферической крови, наименьшей. В это время ПДФ превышали исходные показатели на 342% и 425% в группах «Транексам» и «Контроль» соответственно. При этом ПДФ, обладая собственной ингибиторной (проингибиторной) активностью, тормозят дальнейший фибринолиз в зоне локального повреждения, демонстрируя нормальный компенсаторный ответ, направленный на восстановление баланса между коагуляцией и фибринолизом.

Соответственно и концентрация РФМК, начиная с 3 суток после операции, начинает снижаться, но остаётся стабильно повышенной в течение всего времени наблюдения. Большинство пациентов были выписаны из стационара с увеличенным более чем в 3 раза показателем РФМК, что безусловно ассоциирует с повышенным риском тромбообразования и является характерной особенностью ортопедических операций. Динамика XIIa-зависимого фибринолиза и РФМК представлена на рисунке 5.3.

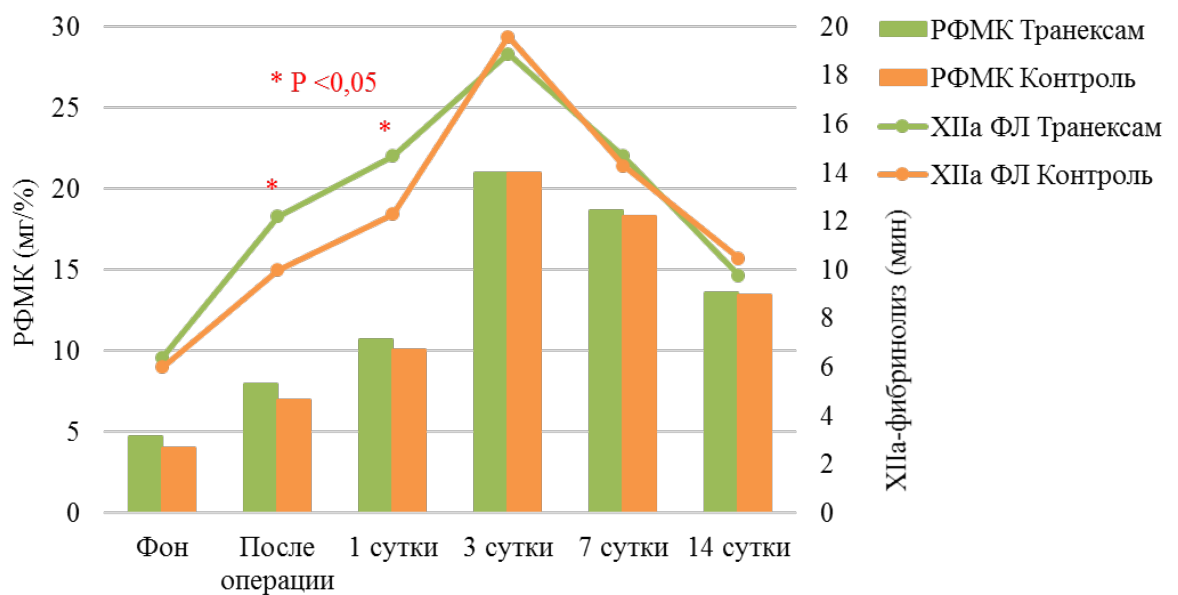


Рисунок 5.3 – Динамика показателей фибринолитической активности

Таким образом, реализация фармакологического действия ТК сопровождается значимым замедлением фибринолиза в течение 1 суток после операции, однако не изменяет радикально типичную реакцию системы гемостаза на операционную травму и стресс. Низкая фибринолитическая активность в совокупности с повышенным содержанием ПДФ в послеоперационном периоде ассоциирует с повышенным риском ВТЭО и является характерной особенностью больших ортопедических операций, однако никак не связана с использованием ТК.

Резюмируя итоги проведённого анализа можно заключить, что состояние системы гемостаза при первичном стандартном эндопротезировании отражает типичный ответ на операционную травму и стресс, характерные для реконструктивно-пластических вмешательств в ортопедии.

Превентивное введение ТК с целью минимизации кровопотери сопровождается замедлением фибринолитической активности в течение 1 суток после операции, однако не изменяет общей компенсаторной реакции и не ассоциирует с повышением риска ВТЭО.

## **5.2 Состояние системы гемостаза при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе при различных режимах дозирования транексамовой кислоты**

Как было показано выше, расширенные реконструктивные операции на тазобедренном суставе отличаются повышенной травматичностью, что в сочетании с дополнительным интраоперационным введением ТК потенциально может изменить типичный компенсаторный ответ системы гемостаза и увеличить риск ВТЭО.

Для решения поставленных в работе задач нами была произведена сравнительная оценка состояния системы гемостаза при операциях повышенной травматичности в условиях различных режимов дозирования ТК на фоне стандартной медикаментозной профилактики ВТЭО эноксапарином натрия.

### 5.2.1 Анализ показателей плазменного звена гемостаза

Данные статистического анализа показателей плазменного звена гемостаза (выборка 1П) представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Показатели плазменного звена гемостаза на этапах исследования

Этап исследования	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
<i>АЧТВ (сек)</i>			
Фон*	27,6 (3)	29,3 (3,1)	<b>0,036</b>
После операции*	28,8 (4,6)	29,5 (3,3)	0,539
1 сутки*	29,3 (3,5)	29,5 (3,5)	0,871
3 сутки**	27,4 (26,2; 30,2)	27,2 (25,5; 29)	0,164
7 сутки**	27,7 (26; 30,4)	26,9 (25,6; 29,6)	0,465
14 сутки*	29,9 (4,2)	28 (2,5)	0,065
<i>ПТВ (сек)</i>			
Фон**	13 (10,1; 14,2)	12,6 (9,2; 13,9)	0,184
После операции**	15 (11,9; 16,8)	11,6 (10,9; 15,3)	<b>0,024</b>
1 сутки**	15,6 (12,3; 17,1)	12,3 (10,2; 15,1)	<b>0,002</b>
3 сутки**	13,5 (11,2; 14,4)	11,5 (9,7; 13,7)	<b>0,019</b>
7 сутки**	13,1 (11,2; 13,8)	11,1 (9,7; 12,9)	<b>0,012</b>
14 сутки**	14,1 (11,8; 14,7)	12,5 (10,1; 13,8)	<b>0,041</b>
<i>МНО</i>			
Фон*	1,02 (0,08)	1 (0,06)	0,131
После операции*	1,19 (0,13)	1,14 (0,09)	0,114
1 сутки*	1,19 (0,12)	1,11 (0,09)	<b>0,007</b>
3 сутки*	1,05 (0,06)	1,01 (0,08)	0,056
7 сутки*	1,01 (0,08)	0,99 (0,07)	0,126
14 сутки*	1,07 (0,08)	1,02 (0,08)	<b>0,037</b>

\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента;

\*\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Фоновые значения АЧТВ были в пределах нормы у всех пациентов, при этом статистически значимо отличались в группе «Интра ТК», однако в пределах референсного интервала этот факт не имеет клинической значимости.

Сразу после операции и до 1 суток после вмешательства показатель имел тенденцию к увеличению, что обусловлено умеренной кровопотерей и гемодилюцией, а также запуском гемокоагуляционного каскада и потреблением факторов в зоне локального гемостаза. Тем не менее, значения АЧТВ оставались в пределах физиологической нормы и статистически значимо не отличались между группами, что свидетельствует о хорошем компенсаторном резерве коагуляционного гемостаза и достаточном количестве факторов свёртывания.

Дальнейшая динамика АЧТВ носила разнонаправленный характер, незначительно изменяясь в пределах нормальных значений, и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах.

Показатели ПТВ перед операцией также были в пределах нормальных значений и не различались значимо между группами. В дальнейшем на фоне кровопотери и инфузионной терапии значения ПТВ увеличивались, достигая максимального уровня к 1 суткам после операции. При этом в группе «Интра ТК» показатель немного превышал верхнюю границу референсного интервала и был статистически значимо выше, по сравнению с контрольной группой.

Дальнейшая динамика отражала тенденцию к нормализации, однако статистически значимые различия оставались между группами в течение всего послеоперационного периода. Вероятно, это связано с несколько большей кровопотерей в группе «Интра ТК», несмотря на дополнительное введение ТК. И хотя статистически и клинически значимо объём периоперационной кровопотери не отличался между группами, это нашло своё отражение в показателе ПТВ.

Следует отметить, что наблюдаемое в группе «Интра ТК» удлинение ПТВ было незначительным, быстро нормализовалось, никак не отразилось на общем коагуляционном потенциале и тем более не имело клинических проявлений, ввиду хорошего компенсаторного резерва факторов свёртывания.

Динамика МНО комплементарно отразила динамику ПТВ, при этом на 1 сутки после операции, показатели статистически значимо отличались в исследуемых группах и находились в пределах верхних значений референсного

интервала в группе «Интра ТК», в отличие от контрольной группы, где значения МНО оставались в норме у большинства пациентов в течение всего времени наблюдения. Динамика показателей плазменного звена гемостаза проиллюстрирована на рисунке 5.4.

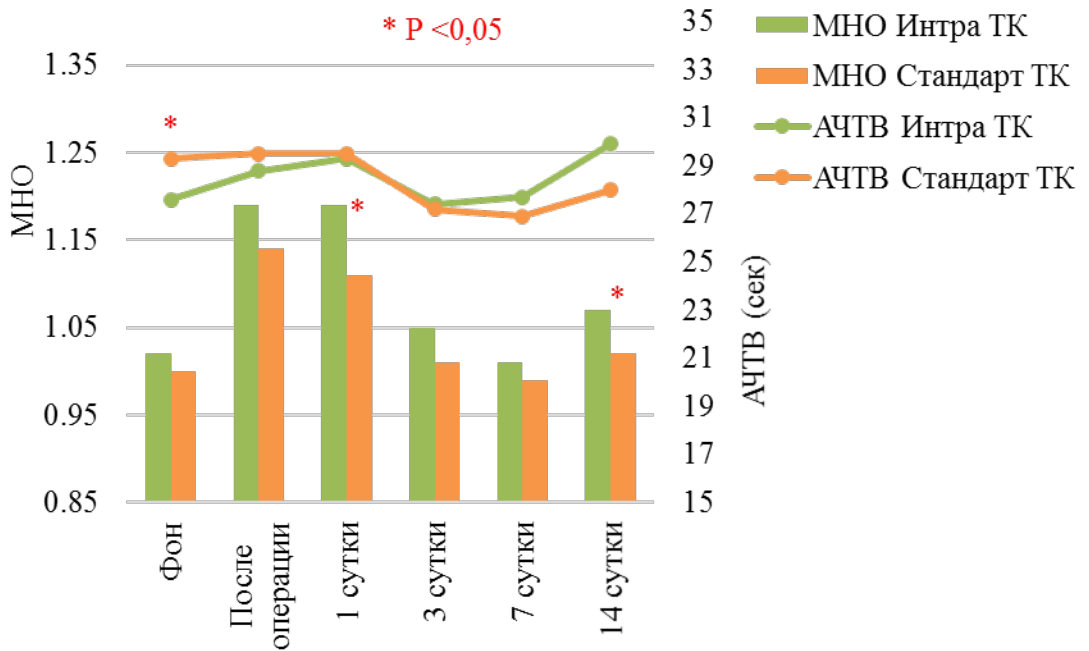


Рисунок 5.4 – Динамика показателей плазменного звена гемостаза

Таким образом, динамика показателей плазменного звена гемостаза носила однонаправленную тенденцию в исследуемых группах и, несмотря на имеющиеся статистически значимые отличия, продемонстрировала типичный ответ системы гемостаза на расширенное ортопедическое вмешательство.

### 5.2.2 Оценка уровня тромбоцитов

Данные статистического анализа количества тромбоцитов представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Количество тромбоцитов на этапах исследования

Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )

Этап исследования	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
Фон*	269 (221; 306)	276 (221; 308)	0,686
После операции**	223 (73)	224 (62)	0,937
1 сутки**	211 (59)	229 (57)	0,227
3 сутки**	215 (69)	222 (49)	0,648
7 сутки*	350 (290; 442)	392 (340; 429)	0,548
14 сутки**	496 (157)	508 (101)	0,752

\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни;

\*\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента

Динамика количества тромбоцитов продемонстрировала однонаправленную тенденцию и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах.

Исходные показатели были в пределах нормы, сразу после операции на фоне умеренной кровопотери их количество снижалось, но оставалось в пределах референсного интервала до 3-х суток после операции.

Начиная с 3-х суток уровень тромбоцитов неуклонно повышался, достигая к 7 суткам верхней границы нормы. Через 2 недели, перед выпиской из стационара у всех пациентов отмечен умеренный послеоперационный тромбоцитоз. Данные проиллюстрированы на рисунке 5.5.

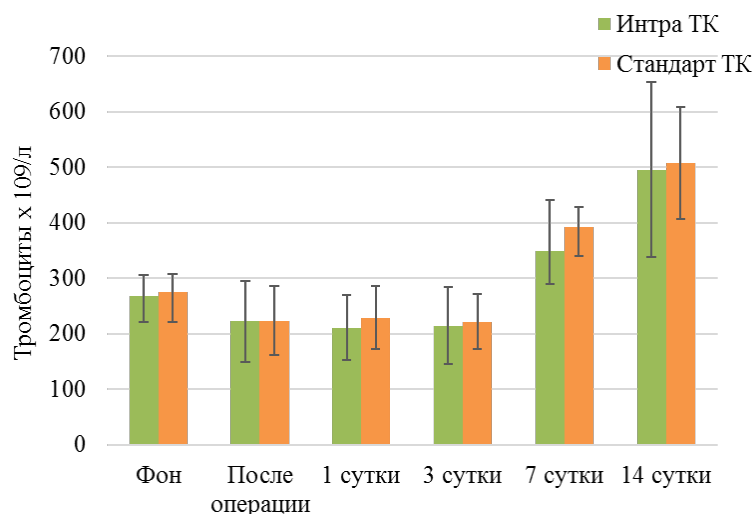


Рисунок 5.5 – Динамика количества тромбоцитов



Таким образом, динамика количества тромбоцитов отразила типичную реакцию системы гемостаза на операционную травму и стресс.

### 5.2.3 Анализ концентрации фибриногена и показателей фибринолиза

Данные статистического анализа концентрации фибриногена и показателей фибринолитической активности представлен в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Показатели фибриногена и фибринолиза на этапах исследования

Этап исследования	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
<i>Фибриноген (г/л)</i>			
Фон*	2,7 (2,2; 2,9)	2,5 (2,2; 2,9)	0,794
После операции*	2,1 (1,7; 2,7)	1,9 (1,7; 2,2)	0,142
1 сутки*	2,7 (2,4; 3,2)	2,7 (2,6; 2,9)	0,784
3 сутки**	5,1 (1,5)	5,2 (1,3)	0,720
7 сутки**	5,3 (1,4)	5,2 (1,1)	0,637
14 сутки*	4,3 (3,7; 4,8)	4,1 (3,5; 4,9)	0,855
<i>XII-a зависимый фибринолиз (мин)</i>			
Фон*	6,7 (5,9; 7,3)	6,3 (5,9; 7)	0,257
После операции**	10,5 (3,8)	10,5 (2,7)	0,944
1 сутки*	13,4 (11,1; 15,5)	14,3 (12,9; 15,3)	0,405
3 сутки**	17,6 (4,6)	18 (6,5)	0,796
7 сутки*	14,8 (13,3; 16,5)	14,6 (12,3; 16,5)	0,605
14 сутки*	10,4 (9,8; 12)	11,5 (10,5; 13,7)	0,188
<i>РФМК (мг%)</i>			
Фон*	4,5 (3,5; 5)	5 (4,5; 6,4)	0,015
После операции*	6 (4; 7,5)	7 (6,5; 8)	0,054
1 сутки**	8,8 (3,6)	10 (2,7)	0,163
3 сутки**	17,8 (4,5)	19,2 (6,4)	0,348
7 сутки**	18,4 (5,6)	19,1 (5,6)	0,673
14 сутки**	14,2 (5,2)	14 (4,8)	0,889

\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни;

\*\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента

Концентрация фибриногена перед операцией была в пределах физиологической нормы и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах. Сразу после операции его количество немного снижалось на фоне кровопотери и умеренной гемодилюции.

К 3 суткам после операции отмечено увеличение концентрации фибриногена, которая немного превышала верхний предел референсного интервала и оставалась на этом уровне до 7 послеоперационных суток, отражая повышенную потребность в субстрате фибринообразования. Через неделю после вмешательства уровень фибриногена начинал снижаться, нормализуясь около верхней границы нормы к моменту выписки больных из стационара. В течение всего послеоперационного периода значения показателя статистически значимо не различались между группами.

Таким образом, динамика концентрации фибриногена продемонстрировала однонаправленную тенденцию в исследуемых группах и отразила нормальную компенсаторную реакцию на большое ортопедическое вмешательство.

Показатель XIIa-зависимого фибринолиза перед операцией был в пределах нормальных значений у всех больных и статистически значимо не отличался в группах сравнения.

Принимая во внимание дополнительное интраоперационное введение и значительно большую суточную дозу ТК в группе «Интра ТК» по сравнению с контрольной, представляется логичным ожидать и больших изменений в лабораторных показателях фибринолитической активности. Однако значения теста XIIa-зависимого фибринолиза статистически значимо не отличались в исследуемых группах и продемонстрировали однонаправленную тенденцию в течение всего послеоперационного периода.

Сразу после операции у всех пациентов отмечено снижение фибринолитической активности, что выразилось в удлинении времени лабораторного теста, которое к 1 суткам после операции превышало исходные показатели в 2 раза. Это обусловлено с одной стороны потреблением факторов

фибринолиза в зоне локального поражения, а с другой – ТК, которая в этот период присутствует в активной концентрации как в крови, так и в тканях.

Тем не менее, последующее значительное замедление фибринолитической активности, зафиксированное к 3 суткам после операции нельзя объяснить воздействием ТК. В течение этого времени ее активная концентрация прогрессивно снижается, а к 3 суткам она уже полностью выводится из организма. Наблюдаемая в этот период лабораторная картина в большей степени отражает характерные особенности больших ортопедических вмешательств, когда медленно нормализующаяся фибринолитическая активность ассоциирует с повышенным риском тромбообразования.

Что касается отсутствия статистической разницы, ожидаемой в течение 1 суток после операции на фоне дополнительного введения ТК, то этому можно дать следующее объяснение. Вероятно, это связано с эффектом насыщающей дозы, когда активная концентрация ТК в крови и тканях превышает возможности ферментных систем, освобождающих лизиновый локус в молекуле плазминогена. Возможно, представленная модель выглядит несколько упрощённой и механистической, однако она логично объясняет не только отсутствие разницы в показателях лабораторного теста, но и отсутствие клинического эффекта от дополнительного введения ТК в отношении минимизации кровопотери.

Динамика концентрации РФМК показала комплементарную с активностью фибринолиза тенденцию и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах в течение всего времени наблюдения.

Исходные показатели были несколько повышенными, что вероятно обусловлено наличием дополнительных факторов риска ВТЭО у большинства пациентов (например, варикозная болезнь вен нижних конечностей или недавние ортопедические вмешательства) и нашло своё отражение в лабораторном тесте. Количество продуктов деградации фибрина резко увеличивалось к 3 суткам после операции и превышало исходные значения на 300% в обеих группах. Повышенные значения сохранялись в течение первой недели после операции, после чего

начинали постепенно снижаться. Это связано с механизмом обратной связи, когда ПДФ выступают в качестве ингибиторов (проингибиторов) активного фибринолиза в зоне локального гемостаза, ограничивая его избыточную активность и нормализуя баланс в системе гемокоагуляции.

Тем не менее, на момент выписки из стационара у пациентов обеих групп концентрация РФМК оставалась высокой и превышала нормальные показатели в 3,5 раза, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, что предопределяет повышенный риск ВТЭО на амбулаторном этапе и диктует необходимость продолжения адекватной медикаментозной профилактики. Данные проиллюстрированы на рисунке 5.6.

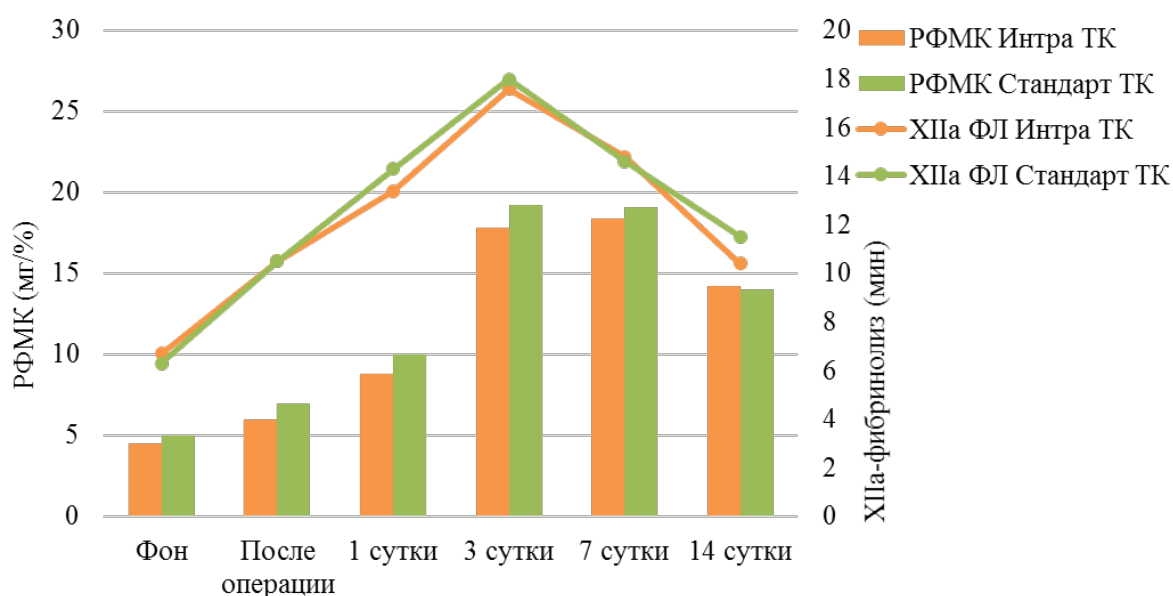


Рисунок 5.6 – Динамика показателей фибринолитической активности

Таким образом, дополнительное введение ТК никак не отразилось на динамике показателей фибринолитической активности, которая продемонстрировала однонаправленную тенденцию в группах сравнения и отразила особенности, характерные для расширенного ортопедического вмешательства.

Резюмируя итоги проведённого анализа можно заключить, что состояние системы гемостаза при расширенных реконструктивных операциях на

тазобедренном суставе соответствует типичной реакции на операционную травму и стресс и отражает особенности характерные для больших ортопедических вмешательств.

Дополнительное введение ТК не сопровождается изменением фибринолитической активности, не изменяет общую компенсаторную реакцию и не предопределяет повышение риска ВТЭО.

### **5.3 Состояние системы гемостаза при различных вариантах профилактики ВТЭО на фоне консервативного гемостаза транексамовой кислотой**

Для оценки безопасности пероральных антикоагулянтов нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО на фоне стандартного рутинного применения ТК, был проведён сравнительный анализ состояния системы гемостаза в условиях различных схем антикоагулянтной терапии (выборка 2П).

Для анализа состояния системы гемостаза были использованы стандартные скрининговые тесты и показатели тромбоэластографии.

#### **5.3.1 Анализ показателей плазменного звена гемостаза**

Данные статистического анализа показателей плазменного звена гемостаза представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Показатели плазменного звена гемостаза на этапах исследования

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
<i>АЧТВ (сек)</i>				
Фон	28,4 (25,6; 32,1)	27,4 (25,1; 29,8)	27,4 (25,7; 30,1)	0,419
После операции	28,3 (26; 31,3)	27,4 (24,9; 30,9)	27,5 (25,7; 29,7)	0,326
1 сутки	30,8 (29; 33,3)	30,4 (28,5; 32,9)	30,6 (28,7; 32,8)	0,697

## Продолжение таблицы 5.7

Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
<i>АЧТВ (сек)</i>				
3 сутки	28,3 (26,4; 32,5)	30,6 (27,5; 33,8)	28,8 (25,5; 30,8)	0,027
7 сутки	29,2 (27,7; 32,1)	32,8 (31,3; 36,7)	28,1 (25,7; 31,8)	<0,001
14 сутки	31,9 (28,7; 33,4)	35,5 (31,3; 40,4)	28,8 (25,7; 31)	0,005
<i>ПТВ (сек)</i>				
Фон	10,6 (9,8; 14,2)	10,8 (9,8; 13,6)	10,6 (9,9; 13,6)	0,938
После операции	11,1 (10,6; 15,8)	11,8 (10,5; 15,1)	11,6 (11; 15,1)	0,749
1 сутки	11,9 (11,3; 15,8)	12 (10,6; 15,5)	12,2 (11,7; 15,5)	0,527
3 сутки	13,1 (11,1; 16,6)	11,8 (10,5; 15,8)	11,3 (10,4; 14,5)	0,058
7 сутки	11,35 (10,6; 15,1)	11,3 (10,6; 14,6)	11,2 (10,1; 13,8)	0,198
14 сутки	11,5 (11; 16,4)	11,9 (10,9; 15,5)	11,1 (10,7; 13,7)	0,351
<i>МНО</i>				
Фон	1,01 (0,96; 1,06)	0,97 (0,92; 1,05)	0,98 (0,96; 1,03)	0,334
После операции	1,08 (1,03; 1,02)	1,08 (1,01; 1,16)	1,08 (1,05; 1,15)	0,549
1 сутки	1,14 (1,1; 1,2)	1,11 (1,03; 1,18)	1,14 (1,11; 1,19)	0,115
3 сутки	1,18 (1,06; 1,27)	1,09 (1,04; 1,15)	1,04 (0,99; 1,12)	0,001
7 сутки	1,08 (1,03; 1,14)	1,05 (1,01; 1,12)	1,01 (0,95; 1,06)	<0,001
14 сутки	1,12 (1,08; 1,21)	1,09 (1,06; 1,13)	1,05 (1,01; 1,1)	0,048
<i>ТВ (сек)</i>				
Фон	14,7 (14; 15,3)	14,5 (13,9; 15,3)	14,7 (14,1; 15,8)	0,636
После операции	15,8 (14,7; 17,2)	15,9 (15; 17)	16 (15,2; 16,7)	0,809
1 сутки	15,3 (14,6; 16,4)	14,6 (14; 15,3)	14,8 (13,9; 16,1)	0,039
3 сутки	14,2 (13,4; 15,7)	28,1 (21,4; 48,8)	14 (13,2; 15,2)	<0,001
7 сутки	14,1 (13,5; 15)	50 (40; 50)	14,4 (13,3; 15,7)	<0,001
14 сутки	14 (13,6; 15,8)	48,4 (45,5; 50)	14,2 (13,3; 16,1)	<0,001

Исходно показатели АЧТВ были определены в пределах референсных значений и статистически значимо не отличались в исследуемых группах. Непосредственно после операции АЧТВ существенно не изменилось, демонстрируя незначительное отличие от предоперационного уровня. На 1 сутки после операции АЧТВ во всех группах немного удлинилось, отражая небольшое снижение факторов свёртывания крови, вследствие умеренной кровопотери и гемодилюции, но оставалось в пределах референсного интервала, сохраняя высокий компенсаторный потенциал. Дальнейшая динамика этого показателя не продемонстрировала существенных изменений, оставаясь в пределах физиологической нормы до момента выписки больных из стационара. В связи с этим статистически значимые отличия, обнаруженные между группами на 3, 7 и 14 сутки после операции, не представляют интереса для клинической интерпретации.

Предоперационный уровень ПТВ был в пределах нормы у всех пациентов и статистически значимо не отличался в исследуемых группах. Сразу после операции этот показатель увеличивался, достигая верхней границы референсного интервала во всех группах к 1 суткам после операции. Выявленные изменения имеют физиологический характер, демонстрируя нормальный компенсаторный ответ на хирургическую травму и кровопотерю. Дальнейшие изменения ПТВ в исследуемых группах носили разнонаправленный характер, оставаясь в пределах верхней границы физиологической нормы за весь период наблюдения. Статистически значимых межгрупповых отличий ПТВ не выявлено.

Изменение МНО показало соответствующую протромбиновому времени динамику и находилось в пределах нормы в течение всего периода наблюдения, в связи с чем, статистически значимые отличия, выявленные на 3, 7 и 14 сутки после операции, также не представляют клинического интереса.

Тромбиновое время не изменялось существенно у пациентов, принимающих ривароксабан и эноксапарин и оставалось в пределах физиологической нормы в течение всего времени пребывания в стационаре.

Напротив, динамика ТВ у пациентов, принимающих дабигатран, отражала фармакологические эффекты этого антикоагулянта, являющегося прямым ингибитором тромбина. Начиная с 3 суток после операции, наблюдалось двукратное по сравнению с исходным уровнем удлинение ТВ, которое достигало максимума к 7 дню после операции и оставалось повышенным в течение всего курса тромбопрофилактики. Максимальное увеличение медианы ТВ составило 245% от начального значения и достигло 50 секунд, по сравнению с 14,5 сек. в предоперационном периоде.

Тем не менее, клиническое значение имеет факт отсутствия патологической кровоточивости у пациентов в данной группе. Следует отметить, что среди получающих дабигатран больных не было зарегистрировано ни одного геморрагического осложнения как в стационаре, так и на амбулаторном этапе. Динамика тромбинового времени представлена на рис. 5.7.

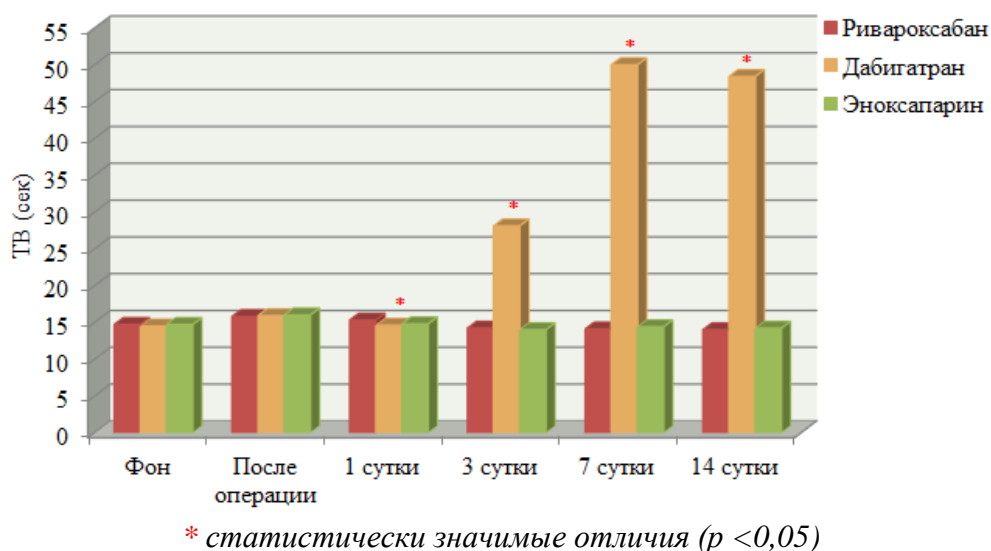


Рисунок 5.7 – Динамика тромбинового времени

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии клинически значимых сдвигов в системе плазменного звена гемостаза. Стандартные лабораторные тесты, отражающие внешний и внутренний пути свёртывания, не выходили за пределы нормальных значений за исключением



динамики тромбинового времени, обусловленной фармакологическим эффектом дабигатрана.

Выявленные изменения характерны для нормального компенсаторного ответа на хирургическую травму и связаны как с абсолютным снижением факторов свёртывания в результате кровопотери и их потребления в зоне локального гемостаза, так и с их относительным уменьшением на фоне умеренной гемодилюции и антикоагулянтной терапии.

### 5.3.2 Оценка уровня тромбоцитов

Данные статистического анализа количества тромбоцитов в исследуемых группах представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Количество тромбоцитов на этапах исследования

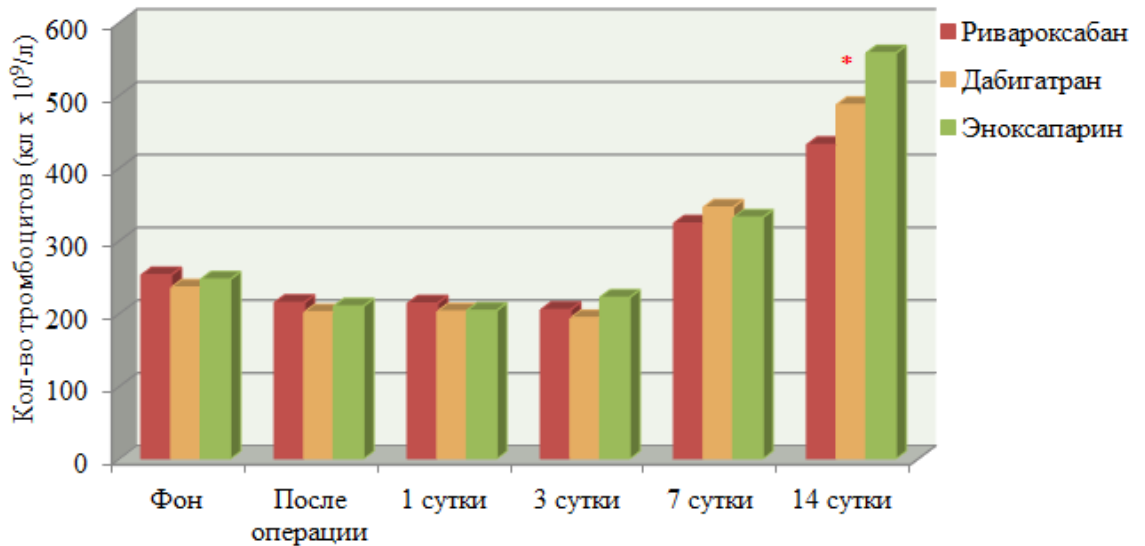
Этап исследования	Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )			
	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
Фон *	253 (202; 299)	236 (212; 268)	247 (219; 285)	0,515
После операции*	215 (173; 268)	202 (182; 245)	210 (193; 242)	0,846
1 сутки*	214 (183; 249)	203 (179; 235)	204 (181; 255)	0,581
3 сутки*	205 (181; 244)	194 (176; 239)	222 (175; 248)	0,755
7 сутки*	324 (282; 419)	346 (295; 428)	332 (302; 407)	0,791
14 сутки**	432 (104)	487 (138)	558 (129)	0,040

\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни;

\*\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента

Предоперационный уровень тромбоцитов был в пределах физиологической нормы и существенно не различался между группами исследования. После операции на фоне кровопотери количество тромбоцитов немного снижалось, оставаясь в пределах референсных значений до 3 суток после операции.

К концу первой недели после операции средние показатели тромбоцитов во всех группах приближались к верхней границе нормы, а к концу второй недели у всех пациентов наблюдался умеренный послеоперационный тромбоцитоз, при этом статистически значимо количество тромбоцитов отличалось в исследуемых группах только на 14 сутки после операции. К моменту выписки их было меньше в группе ривароксабана по сравнению с пациентами, получающими эноксапарин; между другими группами различий не зарегистрировано. Однако какая-либо клиническая значимость факта отличий в данном случае отсутствует. Данные представлены на рисунке 5.8.



\* статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 5.8 – Динамика количества тромбоцитов

Таким образом, представленная динамика количества тромбоцитов соответствует типичному ответу на хирургическое вмешательство и кровопотерю, при этом в группе, где антикоагулянтная терапия проводилась эноксапарином натрия, не было зарегистрировано ни одного случая гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

### 5.3.3 Анализ концентрации фибриногена и показателей фибринолиза

Данные статистического анализа показателей, XIIa-зависимого фибринолиза, концентрации фибриногена и РФМК представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Показатели системы фибринолиза на этапах исследования

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
<i>Фибриноген (г/л)</i>				
Фон*	2,93 (2,5; 3,4)	2,89 (2,33; 3,48)	2,9 (2,65; 3,45)	0,837
После операции*	2,4 (1,9; 2,8)	2,6 (2,05; 3,08)	2,28 (2,02; 2,6)	0,274
1 сутки*	3,29 (2,9; 3,8)	2,8 (2,43; 3,63)	3,03 (2,73; 3,49)	0,106
3 сутки**	5,58 (1,42)	5,66 (1,35)	5,96 (1,51)	0,471
7 сутки**	5,37 (1,23)	5,54 (1,06)	5,89 (1,24)	0,140
14 сутки**	4,87 (1,15)	4,55 (0,89)	5,09 (0,8)	0,328
<i>XIIa-зависимый фибринолиз (мин)</i>				
Фон*	6,83 (6,25; 7,83)	7,17 (6,25; 8,27)	7,17 (6,54; 8,42)	0,483
После операции*	10,75 (9,5; 11,83)	10,4 (9,2; 11,67)	10,5 (9,9; 11,71)	0,764
1 сутки*	14 (12,67 – 14,83)	13,3 (11,33; 15)	13 (11,46; 14,46)	0,246
3 сутки*	17 (13,67; 19,37)	15,9 (13,7; 19,5)	18,3 (14,9; 23,2)	0,222
7 сутки*	13,84 (12,5; 16,5)	14,7 (13,3; 16,5)	15,7 (13,8; 17,3)	0,247
14 сутки*	11,5 (9,67; 14,2)	12,3 (11,4; 14,3)	13,5 (11,1; 15)	0,296
<i>РФМК (мг%)</i>				
Фон*	4,5 (4; 5,8)	4 (4; 5)	4 (3,6; 5)	0,185
После операции*	6,8 (4,5; 8)	6 (4,5; 8)	5 (4,1; 7)	0,456
1 сутки*	12 (5,5; 13)	10 (5,1; 12)	10 (4,8; 12)	0,108
3 сутки*	21 (16,8; 28)	21,5 (17; 26)	21 (19; 26)	0,911
7 сутки*	17 (15; 21)	21 (16; 24)	21 (15,3; 24)	0,077
14 сутки**	16,4 (5,9)	13,8 (5,3)	17,4 (5,4)	0,219

\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни;

\*\* Указаны среднее значение (CO), критерий Стьюдента

Средние значения концентрации фибриногена в предоперационном периоде были в пределах физиологической нормы и статистически значимо не отличались в исследуемых группах. После операции количество фибриногена умеренно снижалось у всех пациентов, что связано как с кровопотерей, так с и поступлением его в зону локального гемостаза. Затем уровень фибриногена прогрессивно нарастал, достигая максимальных значений к 3 суткам после операции, когда концентрация этого белка возрастала почти в 2 раза от исходных значений, что связано с повышенной потребностью в субстрате фибринообразования. К 14 суткам после операции количество фибриногена постепенно снижалось, имея тенденцию к нормализации. Тем не менее, на момент выписки из стационара уровень фибриногена оставался немного повышенным у пациентов во всех группах.

В целом, изменения концентрации фибриногена в периоперационном периоде продемонстрировали типичный компенсаторный ответ на операционную травму и кровопотерю, а диапазон отклонений от физиологической нормы не носил критического характера.

Фоновые показатели XIIa-зависимого фибринолиза у большинства пациентов были в пределах референсных значений и статистически значимо не отличались в группах сравнения. После операции у пациентов во всех группах отмечено замедление фибринолитической активности плазмы, максимальное снижение которой наблюдается к 3 суткам после операции. Фибринолитическая активность, реализованная через внутренний механизм активации фибринолиза, обусловлена активацией XII фактора и белками калликреин-кининовой системы, которые запускают одновременно процесс гемокоагуляции и фибринолиза. Формирование локального гемостаза сопровождается активацией фибринолиза и потреблением его факторов в зоне операции, что приводит к снижению их концентрации в плазме и замедлению фибринолитической активности.

Тем не менее, непосредственно после операции и в течение 1 суток снижение фибринолитической активности, выраженной через тест XIIa-зависимого фибринолиза, может быть частично обусловлено циркуляцией в крови транексамовой кислоты, которая конкурентно с активаторами фибринолиза блокирует лизиновые остатки в молекуле плазминогена, препятствуя его трансформации в плазмин и замедляя лабораторный лизис эуглобулиновой фракции. Следует отметить, что антифибринолитическая концентрация препарата сохраняется в плазме до 7-8 часов, а в тканях до 17 часов, в связи с чем замедление фибринолиза, определенное после этих сроков, не может быть связано с фармакологической активностью ТК.

Начиная с 3 суток после операции, фибринолитическая активность плазмы восстанавливается, что проявляется постепенным снижением времени XIIa-зависимого фибринолиза. Однако этот показатель остается замедленным до момента выписки из стационара, что свидетельствует о сохранении тромбогенного риска, несмотря на антикоагулянтную терапию. Это согласуется с известными литературными данными о высоком риске тромбоосложнений у пациентов ортопедического профиля и диктует необходимость продолжения медикаментозной профилактики на амбулаторном этапе.

Значения концентрации РФМК демонстрируют комплементарность с уровнем фибриногена и фибринолитической активностью, отражая зависимость от этих показателей динамику во времени. Уровень продуктов деградации фибрина в крови прогрессивно растет после операции, достигая максимума к 3 суткам после операции, когда количество этих комплексов превышает исходные показатели в 4,7 раза в группе ривароксабана, в 5,4 раза в группе дабигатрана и в 5,3 раза в группе эноксапарина. Это связано с активностью фибринолиза в зоне локального повреждения и активным высвобождением ПДФ, которые, сами являясь ингибиторами (проингибиторами) фибринолиза, ограничивают дальнейшую фибринолитическую активность, демонстрируя нормальный компенсаторный ответ на операционную травму.

Тем не менее, концентрация продуктов деградации фибрина остается на достаточно высоком уровне, превышая исходные показатели к моменту выписки больных из стационара на 264%, 245% и 335% в группах ривароксабана, дабигатрана и эноксапарина соответственно. Такой дисбаланс ассоциируется с повышенным риском тромбообразования и сохраняется, по данным литературы, примерно в течение месяца после крупных ортопедических вмешательств.

Однако следует особо отметить, что повышенный риск тромбообразования в данном случае никак не связан с фармакологическими эффектами транексамовой кислоты. Динамика показателей фибринолитической активности представлена на рисунке 5.9.

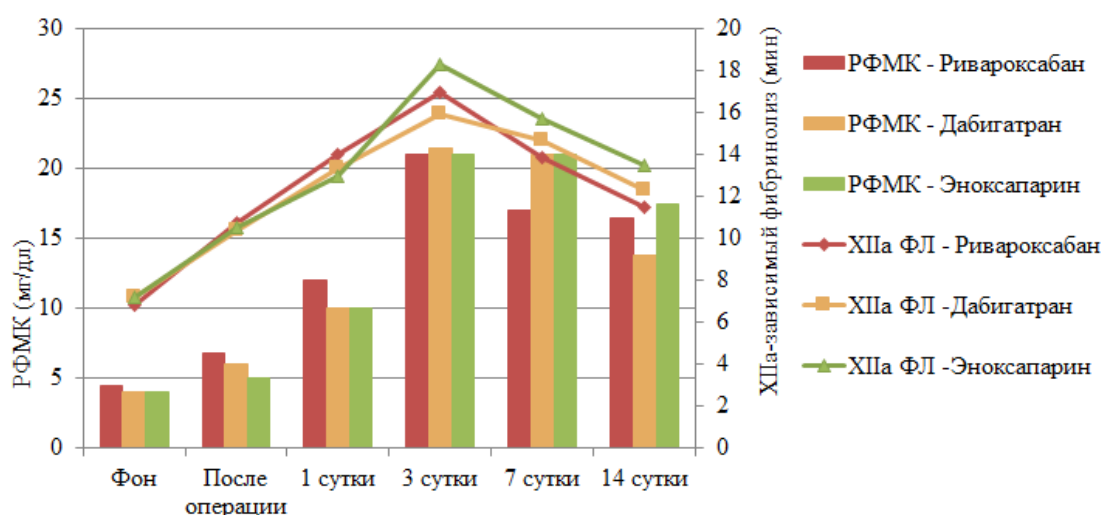


Рисунок 5.9 – Динамика показателей фибринолитической активности

Представляется важным, что динамика показателей фибринолиза и концентрации фибриногена за все время наблюдения статистически и клинически значимо не отличалась в исследуемых группах, что отражает типичность компенсаторных реакций на ортопедическое вмешательство и кровопотерю на фоне фармакологического гемостаза и различных схем медикаментозной профилактики тромбоосложнений.

Таким образом, стандартные скрининговые тесты не показали клинически значимых отклонений в системе гемостаза, динамика выявленных изменений

носила однонаправленный характер во всех группах и свидетельствует о нормальном компенсаторном ответе на хирургическую травму и кровопотерю. При этом наличие в крови повышенного уровня маркеров тромбообразования до выписки из стационара никак не связано с процедурой фармакологического гемостаза транексамовой кислотой и является отличительной особенностью крупных ортопедических вмешательств.

### 5.3.4 Интегральная оценка гемостаза

В отличие от стандартных скрининговых тестов, метод тромбоэластографии позволяет через интегральную оценку основных компонентов системы гемостаза определить её состояние в целом, направленность патологических изменений и степень их компенсации. Показатели ТЭГ, отражая взаимодействие коагуляционного каскада, противосвёртывающих механизмов и системы фибринолиза, а также функциональную активность тромбоцитов, позволяют оценить роль каждого компонента в общем коагуляционном потенциале и эффективность проводимой медикаментозной терапии.

Показатели коагуляционного каскада по данным тромбоэластографии представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Показатели коагуляционного каскада на этапах исследования

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
<i>Интервал R (мин)</i>				
Фон*	15,3 (4,1)	15,5 (3,6)	15,3 (4,1)	0,979
После операции**	15,9 (12,8; 18,2)	14,2 (10,2; 16,2)	12,9 (11,1; 16)	<b>0,016</b>
1 сутки**	16 (13,4; 19,7)	16,2 (12,6; 19,8)	15,2 (12,5; 17,1)	0,412
3 сутки**	14,7 (10,2; 21,2)	13,7 (11,6; 20,5)	13 (10,2; 16,7)	0,186
7 сутки**	14,1 (11,6; 19)	18,6 (15,1; 24)	15,1 (12,3; 18,7)	<b>0,003</b>
14 сутки**	13,2 (11,8; 22,4)	17,9 (14,7; 25,1)	15 (12,6; 18,7)	0,086

## Продолжение таблицы 5.10

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
<i>Интервал К (мин)</i>				
Фон**	3,7 (2,8; 5,2)	4,2 (3,3; 6,15)	4,4 (2,9; 6,2)	0,514
После операции**	4,9 (3,8; 6,2)	4,6 (3,5; 5,9)	4 (3,1; 5,7)	0,218
1 сутки**	6,2 (4,1; 9,1)	5,2 (3,8; 9,6)	5 (3,8; 8,1)	0,528
3 сутки**	3,8 (2,6; 5,8)	3,2 (2,4; 5,4)	3,7 (2,6; 6,3)	0,341
7 сутки**	3,4 (2,3; 5,9)	4,4 (3,3; 6,8)	3,9 (2,8; 5,7)	0,331
14 сутки**	3,3 (2,8; 5,1)	4,9 (4; 6)	3,4 (2,5; 6,1)	0,086
<i>Угол <math>\alpha</math> (градусы)</i>				
Фон*	44 (11)	40 (12)	42 (12)	0,455
После операции*	38 (11)	41 (12)	44 (12)	0,076
1 сутки*	34 (14)	35 (14)	38 (12)	0,410
3 сутки**	48 (41; 59) (15 – 67)	53 (40; 60) (27 – 68)	48 (37; 58) (12 – 69)	0,349
7 сутки*	51 (13)	46 (14)	46 (15)	0,203
14 сутки*	53 (12)	45 (12)	51 (14)	0,195
<i>МА – максимальная амплитуда (мм)</i>				
Фон*	57 (6)	56 (6)	57 (6)	0,436
После операции*	57 (7)	56 (7)	57 (6)	0,663
1 сутки*	57 (7)	56 (7)	59 (6)	0,208
3 сутки*	69 (6)	68 (7)	69 (5)	0,917
7 сутки**	72 (69; 78)	73 (67; 76)	72 (67; 75)	0,733
14 сутки*	73 (4)	70 (6)	73 (4)	0,111

\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента

\*\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Основные фоновые показатели тромбоэластографии находились в пределах нормальных значений и статистически значимо не отличались в исследуемых группах.



В течение операционных суток показатели коагуляционного каскада, характеризующие время образования сгустка (интервал R) и скорость его формирования (интервал K), имели тенденцию к увеличению, наряду с уменьшением угла  $\alpha$ , который отражает заключительный этап тромбообразования – синтез большого количества тромбина и переход фибриногена в фибрин. Характерный вид кривой, демонстрирующий тенденцию к гипокоагуляции по сравнению с исходными значениями, обусловлен умеренным снижением плазменной концентрации факторов свёртывания вследствие кровопотери, гемодилюции и их потребления в зоне локального гемостаза. Тем не менее, коагуляционный потенциал крови оставался в пределах нормальных значений, а функциональная активность тромбоцитов, приоритетно отраженная через показатель максимальной амплитуды (МА) существенно не изменилась.

Все показатели коагуляционного компонента ТЭГ находились в пределах референсного интервала, следовательно, статистически значимые отличия, выявленные на данном этапе, не имеют клинического значения.

Представляется важным отметить, что динамика коагуляционного компонента ТЭГ демонстрирует не только общую физиологическую реакцию системы гемостаза на операционную травму, но и отражает особенности, характерные для больших ортопедических вмешательств. Так, кровотечение из обработанной кости и костномозгового канала в силу известных причин продолжается в ближайшем послеоперационном периоде, а объём крови, излившейся по дренажам, как правило, равен или превышает объём интраоперационной кровопотери. Темп наружной кровопотери замедляется примерно через 6 часов после операции, остановка активного кровотечения – через 20-24 часа после вмешательства при условии, что коагуляционный потенциал крови имеет достаточно резервов для формирования спонтанного гемостаза.

Таким образом, полученные в течение операционных суток данные ТЭГ в виде однонаправленной во всех группах тенденции к гипокоагуляции на фоне продолжающегося кровотечения, а также сохранённого коагуляционного

потенциала и функциональной активности тромбоцитов, свидетельствуют о типичной реакции системы гемостаза на большое ортопедическое вмешательство.

Среднестатистические значения коагуляционного индекса представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Динамика коагуляционного индекса на этапах исследования

*CI (ед)*

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	
Фон*	-0,3 (1,2)	-0,4 (1,2)	-0,2 (1,1)	0,748
После операции**	-0,35 (-1,2; 0,6)	-0,1 (-1; 0,8)	0,45 (-0,3; 1)	0,072
1 сутки**	-0,5 (-1,4; 1,2)	0 (-2; 0,7)	0,4 (-0,3; 1,4)	0,188
3 сутки**	2,1 (0,7; 2,7)	1,2 (0,3; 2,5)	1,9 (1,4; 2,8)	<b>0,040</b>
7 сутки**	2,2 (1,6; 2,7)	1,15 (-0,1; 2,4)	2,1 (0,5; 2,9)	<b>0,015</b>
14 сутки**	1,9 (1,5; 2,9)	0,6 (0,1; 1,4)	2,5 (1,9; 3)	<b>0,007</b>

\* Указаны среднее значение (СО), критерий Стьюдента

\*\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Коагуляционный индекс является интегральным показателем, который рассчитывается из интервалов R, K, угла  $\alpha$  и максимальной амплитуды МА, отражая общий коагуляционный потенциал крови и функциональную активность тромбоцитов. Исходно этот показатель статистически значимо не отличался в исследуемых группах и находился в пределах средних значений референсного интервала.

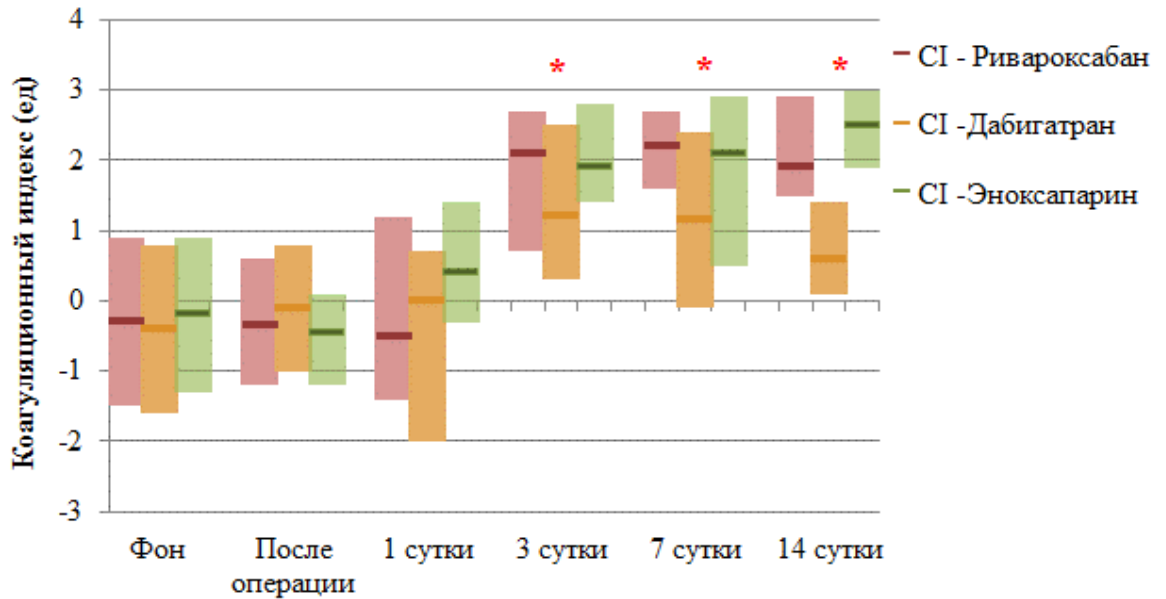
В течение операционных суток CI существенно не изменился, его медиана во всех группах колебалась в пределах нуля, клинически и статистически значимо не отличаясь в группах сравнения. Представленная картина свидетельствует о сохранённом коагуляционном потенциале крови, хорошем компенсаторном резерве плазменных факторов свёртывания и нормальной активности тромбоцитов, что обеспечило условия для спонтанной остановки кровотечения в течение ближайших суток после операции. Клинически это проявлялось снижением темпа

наружной кровопотери по дренажам вплоть до полной остановки кровотечения, что позволило у большинства пациентов удалить дренаж на 1 сутки после операции.

В дальнейшем, несмотря на проводимую медикаментозную профилактику коагуляционный индекс имел чёткую тенденцию к росту, достигая максимума к 7 суткам после операции. Именно в этот период (на 7-10 сутки после вмешательства) у пациентов с ВТЭО были зарегистрированы клинические проявления тромбоза и/или ТГВ был подтверждён инструментально. Таким образом, тромбогенный риск прогрессивно нарастает в течение первой недели после операции, что диктует необходимость тщательно следить за возможными клиническими проявлениями тромбоза, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска.

Тем не менее, следует отметить, что значение коагуляционного индекса находилось в пределах расчётной нормы, хотя тенденция к гиперкоагуляции была статистически значимо более выражена у пациентов, принимавших ривароксабан и эноксапарин, по сравнению с больными, которые принимали дабигатран. Вероятно, это связано с особенностями механизма действия дабигатрана, который не препятствует образованию молекул тромбина, но эффективно блокирует уже имеющийся тромбин как циркулирующий в крови, так и локализованный в тромбе. Очевидно, что клинического значения найденные отличия не имеют, так как лабораторная картина в данном случае отражает лишь фармакологические эффекты конкретного антикоагулянта и не является критерием его клинической эффективности.

Динамика коагуляционного индекса, отражающая общий гемостатический потенциал крови в периоперационном периоде, представлена на рисунке 5.11.



\* статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 5.11 – Динамика коагуляционного индекса

Характеристика свойств образованного сгустка и показатели 30-минутного лизиса представлены в таблице 5.12

Таблица 5.12 – Показатели фибринолитической активности на этапах исследования

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
<i>G (d/sec)</i>				
Фон*	6,2 (5,9; 8,2)	6,1 (5,5; 6,9)	6,7 (5,6 – 8,1)	0,397
После операции*	6,3 (5,5; 8,2)	6 (5,4; 7,3)	6,8 (5,9; 8,3)	0,343
1 сутки**	7 (2,1)	6,7 (1,9)	7,3 (1,7)	0,31
3 сутки*	11,4 (9,6; 13,5)	10,7 (9,1; 14,4)	11,5 (9,5; 13,1)	0,933
<i>G (d/sec)</i>				
7 сутки**	13,7 (3,9)	13,1 (3,6)	12,8 (3,9)	0,565
14 сутки*	12,7 (12,1; 15,4)	11,4 (9,1; 14,7)	13,5 (12,3; 16,8)	0,142
<i>Ly 30 (%)</i>				
Фон*	0,1 (0; 0,75)	0,5 (0,1; 1,6)	0,4 (0; 0,9)	0,286
После операции*	0,3 (0; 0,8)	0,2 (0; 1,2)	0,4 (0,1; 1,3)	0,696

## Продолжение таблицы 5.12

Этап исследования	Ривароксабан (n=40)	Дабигатран (n=41)	Эноксапарин (n=38)	P
<i>Ly 30 (%)</i>				
1 сутки*	0 (0; 0,3)	0 (0; 0,7)	0,1 (0; 0,7)	0,205
3 сутки*	0,5 (0,1; 0,9)	1,7 (0,6; 2,6)	0,5 (0; 1,3)	<0,001
7 сутки*	0,6 (0,2; 1,1)	0,8 (0; 1,8)	0,3 (0,1; 1,1)	0,399
14 сутки*	0,5 (0,3; 1,1)	1 (0,5; 2,7)	0,7 (0; 1,6)	0,138

\* Указаны Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

\*\* Указаны среднее значение (CO), критерий Стьюдента

Исходно среднестатистические значения плотности фибринового сгустка и активности фибринолиза были в пределах нормы и статистически значимо не отличались в исследуемых группах.

Прочность образованного сгустка (G) прогрессивно нарастала, начиная с 1 суток после операции, достигая максимальной плотности к 2 недели после операции. На этом этапе отмечено двукратное по сравнению с фоновым значением увеличение этого показателя во всех исследуемых группах (в 1,2 раза в группах ривароксабана и дабигатрана, и в 1 раз в группе эноксапарина). По сравнению с референсными значениями увеличение данного показателя можно оценить умеренным. Так в группе ривароксабана этот показатель превышал норму на 61%, в группе дабигатрана – на 54% и у пациентов, получающих эноксапарин, на 59%.

При этом показатели 30-минутного лизиса оставались в пределах физиологической нормы, клинически значимо не отличались от фоновых значений и определялись в зоне нижней границы референсного интервала, демонстрируя, таким образом, невысокую фибринолитическую активность. Следует отметить, что использование транексамовой кислоты не нашло какого-либо существенного отражения в фибринолитической составляющей ТЭГ.

Подобная лабораторная картина свидетельствует о сохранении тромбогенного риска, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию и

диктует необходимость тщательного контроля возможных клинических проявлений тромбоза у данной категории пациентов.

Представляется целесообразным ещё раз акцентировать внимание на том, что наличие тромбогенного риска на фоне невысокой фибринолитической активности, начиная с первых суток после операции, никак не связано с введением транексамовой кислоты, а является характерной особенностью больших ортопедических операций. Динамика продемонстрирована на рисунке 5.12.

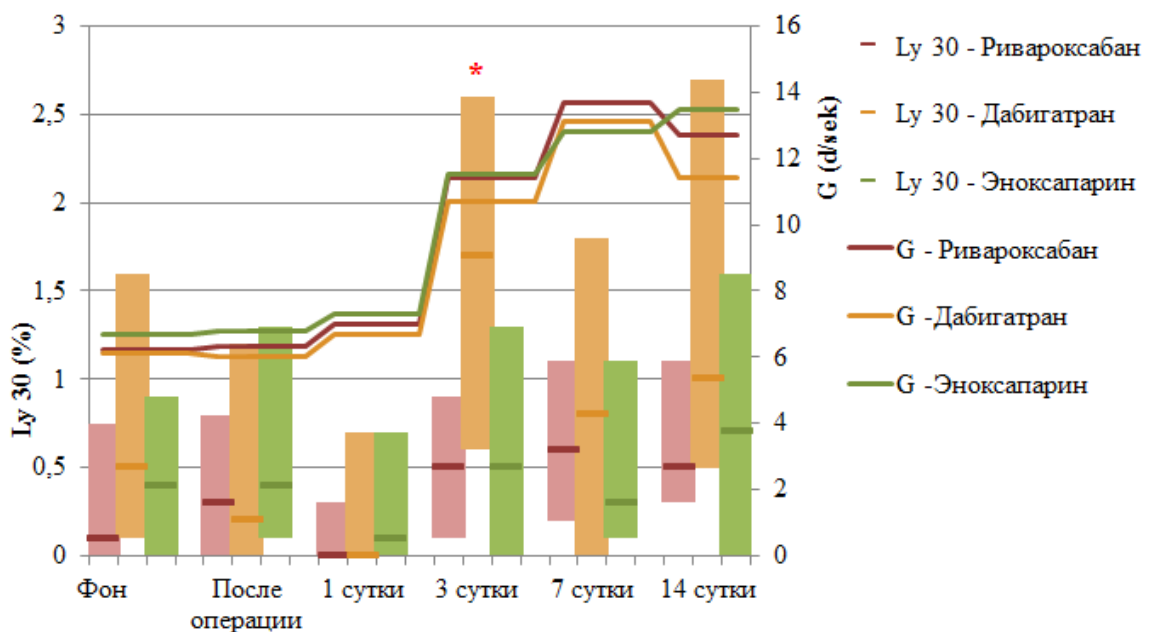


Рисунок 5.12 – Динамика фибринолитического компонента ТЭГ

Таким образом, анализ состояния системы гемостаза при различных вариантах профилактики тромбоосложнений на фоне рутинного применения транексамовой кислоты позволяет сделать ряд выводов.

1. О сохранении общего коагуляционного потенциала крови и функциональной активности тромбоцитов на фоне периоперационной кровопотери, умеренной гемодилюции и терапии антикоагулянтами, что позволяет сформироваться спонтанному гемостазу в течение операционных суток.
2. О невысокой фибринолитической активности, которая обусловлена особенностями костного кровотечения при ортопедических операциях и

предопределяет риск тромботических осложнений даже на фоне медикаментозной профилактики.

Максимальный риск тромбообразования соответствует 3-7 суткам после операции и сохраняется не менее 35 дней после операции, что соответствует срокам выявления как клинически значимых, так и бессимптомных, но подтверждённых инструментально тромбозов.

Замедление фибринолитической активности, равно как и высокий тромбогенный риск, никак не связаны с применением транексамовой кислоты, начиная с первых суток после операции, а являются характерной особенностью больших ортопедических операций.

#### **5.4 Обсуждение результатов**

Полученные в ходе проспективных исследований данные позволяют сделать ряд обобщений и представить заключительные положения.

Состояние системы гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов проявляет типичный ответ на операционную травму и стресс и отражает особенности характерные для крупных ортопедических вмешательств, связанные с костным кровотечением. Степень выраженности этих особенностей зависит от объёма оперативного вмешательства и степени периоперационной кровопотери.

На фоне умеренной кровопотери, гемодилуции и антикоагулянтной терапии коагуляционный потенциал крови сохраняет хороший компенсаторный резерв, что наряду с нормальной функциональной активностью тромбоцитов позволяет сформироваться спонтанному гемостазу на фоне продолжающегося костного кровотечения в течение 1 суток после операции.

Лабораторные показатели фибринолитической активности прогрессивно замедляются в течение 3 суток после операции и остаются на низком уровне в течение недели после вмешательства. Это обусловлено активным фибринолизом в области операции и потреблением его факторов в зоне локального гемостаза, что

сопровождается выбросом в периферический кровоток большого количества продуктов деградации фибрина и ассоциируется с повышенным риском тромбообразования.

Нормализация фибринолитической активности происходит медленно и остаётся незавершённой на момент выписки больных из стационара, что предопределяет высокий риск развития ТГВ на амбулаторном этапе, даже на фоне адекватной терапии антикоагулянтами.

Использование ТК для минимизации кровопотери в стандартной дозировке сопровождается умеренным замедлением фибринолитической активности в течение 1 суток после операции, однако никак не отражается на дальнейшей лабораторной динамике показателей фибринолиза, что связано со снижением активной концентрации ТК в крови и полным ее выведением из организма к 3 суткам после операции. Дополнительное интраоперационное введение ТК также не оказывает влияние на последующую активность показателей фибринолиза в течение всего послеоперационного периода.

Таким образом, использование метода консервативного гемостаза сопровождается умеренным замедлением фибринолитической активности в течение 1 суток после операции, однако не изменяет типичного ответа системы гемостаза на крупное ортопедическое вмешательство и не ассоциирует с дополнительным риском ВТЭО.

Совместное использование различных антикоагулянтов (эноксапарин, дабигатран, ривароксабан) и транексамовой кислоты не изменяет типичного ответа системы гемостаза на операционную травму и кровопотерю, демонстрируя лабораторную картину, характерную для больших реконструктивных ортопедических вмешательств. Следовательно, использование представленных схем профилактики венозных тромбозов и периоперационной кровопотери, не требует лабораторного контроля.

Таким образом, изменения в системе гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава на фоне различных схем медикаментозной



профилактики ВТЭО и рутинного применения ТК демонстрируют типичный ответ на операционную травму и кровопотерю. При этом стандартные скрининговые тесты и показатели ТЭГ объективно отражают особенности характерные для больших ортопедических операций.

### **Резюме**

Использование транексамовой кислоты в сочетании с различными схемами антикоагулянтной терапии сопровождается умеренным замедлением фибринолитической активности в течение 1 суток после операции, но не изменяет типичную реакцию системы гемостаза на операционную травму и кровопотерю и не приводит к дополнительному риску ВТЭО.

## ГЛАВА 6

### ЛОКАЛЬНАЯ И СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ

Расширенные реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе отличаются повышенной травматичностью и сопровождаются локальной и системной воспалительной реакцией.

Известно, что в процессе реализации ответа на хирургическую травму и стресс изменения в системе гемостаза имеют общий с системной воспалительной реакцией патогенез, а транексамовая кислота через торможение фибринолиза опосредует одновременно как гемостатический, так и противовоспалительный эффекты.

Для оценки противовоспалительного эффекта ТК нами был проведён сравнительный анализ её влияния на местную и системную воспалительную реакцию при различных режимах дозирования во время расширенных реконструктивных операций на тазобедренном суставе (проспективное исследование, выборка 2П).

#### **6.1 Сравнительный анализ местной и системной воспалительной реакции**

Для оценки воспалительной реакции были определены концентрации следующих провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерлейкина 8 (ИЛ-8), интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ); противовоспалительного цитокина – интерлейкина 10 (ИЛ-10), а также растворимых рецепторов к интерлейкину 6 и фактору некроза опухолей первого типа: sIL6-R и sTNF-R1.

Сравнительные данные о концентрации цитокинов в дренажной крови и в сыворотке периферической крови представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Концентрация цитокинов на этапах исследования

Концентрация (пг/мл); Me (Q1; Q3)

Этап исследования	Интра ТК (n=29)		Стандарт ТК (n=32)	
	Дренажная кровь	Периферическая кровь	Дренажная кровь	Периферическая кровь
<i>ИЛ-6</i>				
После операции	356 (181; 718)	6,7 (1,2; 13,8)	278 (178; 447)	2,8 (1,5; 6,9)
Через 6 часов	539 (427; 970)	18,4 (7,4; 44,8)	599 (416; 853)	19,4 (10,6; 35,7)
1 сутки	638 (454; 953)	40 (12,8; 87)	656 (576; 1063)	33 (19,2; 71,4)
<i>TNF<math>\alpha</math></i>				
После операции	1,6 (0,05; 4,5)	0 (0; 0,05)	0,7 (0; 17,6)	0 (0; 3,5)
Через 6 часов	7,5 (3,8; 23,2)	0 (0; 0,01)	20,7 (5,5; 45,3)	0 (0; 0,01)
1 сутки	6,2 (1; 27,1)	0 (0; 0,1)	10,6 (0,02; 37,9)	0 (0; 0)
<i>ИЛ-8</i>				
После операции	99 (50; 267)	0 (0; 9,3)	152 (88; 399)	3,7 (0; 12,4)
Через 6 часов	2100 (1200; 3028)	6 (0,9; 12,2)	2408 (1132; 2766)	8 (0; 32)
1 сутки	2824 (1683; 3212)	2,7 (0; 8,4)	2975 (1460; 3960)	8,3 (0; 31,6)
<i>ИЛ-1<math>\beta</math></i>				
После операции	0,13 (0; 2,6)	0 (0; 0)	1,8 (0; 5)	0 (0; 0,4)
Через 6 часов	18 (4,1; 64,4)	0 (0; 0)	26,8 (6,5; 52,8)	0 (0; 0)
1 сутки	158 (40; 258)	0 (0; 1)	86 (22; 246)	0 (0; 0)
<i>ИЛ-10</i>				
После операции	16,9 (4,5; 44,1)	3,6 (0,05; 24,2)	22 (18,4; 45,4)	6,7 (4,4; 15,6)
Через 6 часов	47,2 (18,7; 78,2)	2,1 (0; 14,3)	45,6 (34,4; 86,4)	4,6 (1,3; 8,8)
1 сутки	58,2 (25,8; 110)	0 (0; 4,3)	66,4 (25,5; 106)	1,6 (0,05; 7,1)

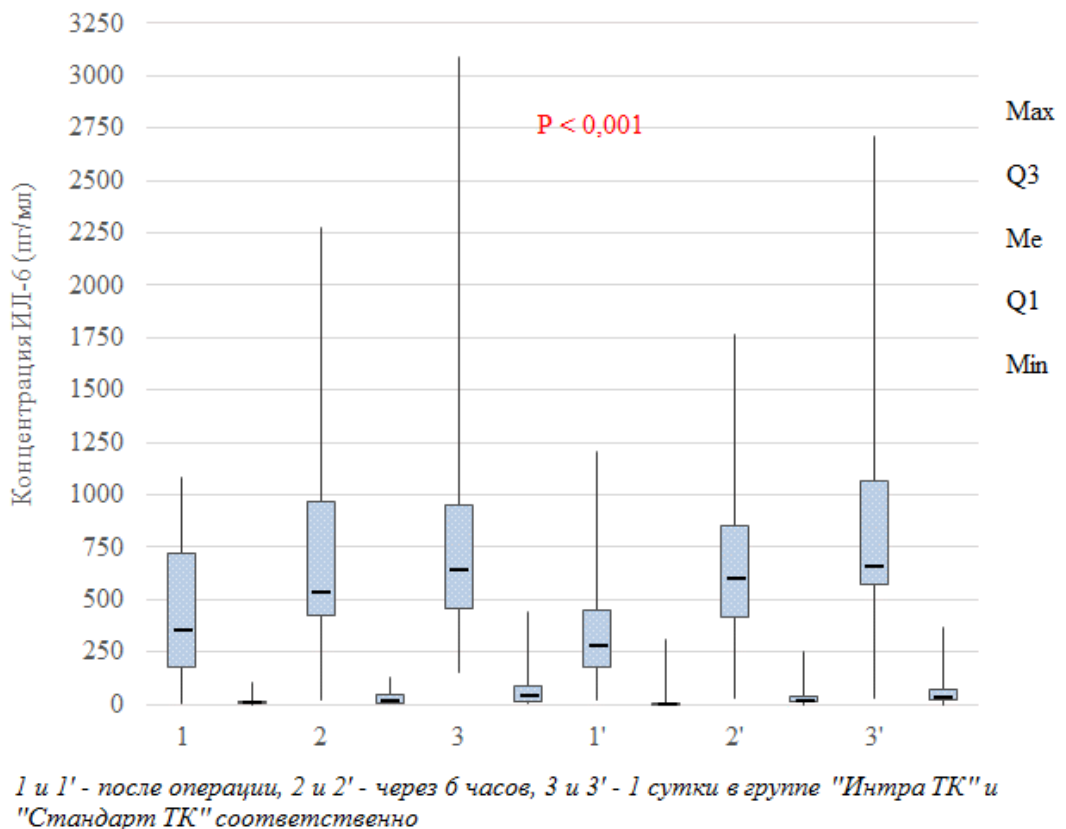
У всех пациентов концентрация цитокинов, определённая в дренажной крови, была существенно ( $p < 0,001$ ) выше, чем в сыворотке периферической крови.

Максимальный уровень TNF $\alpha$  был зарегистрирован в дренажной крови уже через 6 часов после операции, а ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  – на 1 сутки после

вмешательства, что связано с их последовательным вовлечением в местный воспалительный ответ.

Разница в концентрациях цитокинов между образцами, полученными из дренажной и периферической крови, была разительной. Так уровень ИЛ-6 превышал сывороточную концентрацию в 16-20 раз, ИЛ-10 в 36-66 раз, ИЛ-10 в 41,5 раза, а ИЛ-8 более чем в 1000 раз. Следует отметить, что в то время, когда концентрация ИЛ-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в дренажной крови достигала максимальных значений, в периферическом кровотоке их уровень находился ниже предела, детектируемого тест-системами.

В качестве иллюстрации на рисунке 6.1 представлена динамика концентрации ИЛ-6 в дренажной и периферической крови.



На каждом этапе последовательно указаны концентрации в дренажной и периферической крови

Рисунок 6.1 – Динамика концентрации ИЛ-6

Полученные данные свидетельствуют об активном локальном воспалении и его эффективном ограничении в зоне операции. При этом степень выраженности системной воспалительной реакции соответствовала нормальному компенсаторному ответу на хирургическую травму и стресс.

Медианы максимальных концентраций цитокинов периферической крови не превышали предельно-допустимых значений для ИЛ-6 более, чем в 8 раз, для ИЛ-8 – в 1,4, а для ИЛ-10 – в 1,3 раза, что соответствовало 1 уровню индекса реактивности. При этом медианы наибольших значений ИЛ-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  за всё время наблюдения не превысили допустимых норм и соответствовали нулевому индексу реактивности. Соответственно, интегральный показатель реактивности не превосходил маргинального уровня, который характерен для протективной воспалительной реакции в ответ на локальное повреждение, что практически исключает риск развития острого системного воспаления.

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют об ограничительном характере воспалительной реакции, когда воспаление локализовано в зоне операции, а степень выраженность системного ответа не превосходит маргинального уровня.

## **6.2 Оценка противовоспалительного эффекта транексамовой кислоты**

Межгрупповой сравнительный анализ концентрации цитокинов в дренажной и периферической крови не показал статистически значимых отличий в значениях ИЛ-6, TNF $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  на всех этапах исследования, что, вероятно, связано с нормальной компенсаторной реакцией на хирургическую травму и невысоким уровнем реактивности. Данные статистического анализа по этим цитокинам приведены в приложении.

Наряду с этим динамика концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10 оказалась более информативной. Данные статистического анализа представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Концентрация ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке периферической крови

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Этап исследования	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
<i>ИЛ-8 (пг/мл)</i>			
Фон	1,4 (0; 4,9)	1,52 (0; 10,8)	0,697
После операции	0 (0; 9,3)	3,7 (0; 12,4)	0,137
Через 6 часов	6 (0,9; 12,2)	8 (0; 32)	0,495
1 сутки	2,7 (0; 8,4)	8,3 (0; 31,6)	0,187
3 сутки	5,9 (2; 17,8)	14,1 (2,9; 25)	0,442
7 сутки	6,4 (1,7; 17,6)	13 (2; 30)	0,593
14 сутки	2 (0; 9,7)	11,2 (4,2; 16,2)	<b>0,032</b>
<i>ИЛ-10 (пг/мл)</i>			
Фон	0 (0; 0,5)	0 (0; 1,74)	0,605
После операции	3,6 (0,05; 24,2)	6,7 (4,4; 15,6)	0,284
Через 6 часов	2,1 (0; 14,3)	4,6 (1,3; 8,8)	0,742
1 сутки	0 (0; 4,25)	1,6 (0,05; 7,1)	0,141
3 сутки	0 (0; 1,1)	0,2 (0; 0,9)	0,390
7 сутки	0 (0; 0,8)	0 (0; 3)	0,373
14 сутки	0 (0; 0)	0,4 (0; 3,3)	<b>&lt;0,001</b>

Наиболее показательной представляется динамика ИЛ-8. Несмотря на то, что за все время наблюдения межгрупповой анализ не показал статистически значимой разницы, клиническое значение имеет факт более высокой концентрации ИЛ-8 в контрольной группе на всех этапах исследования.

Примечательно, что в течение 1 суток после операции на фоне активных концентраций ТК в крови и тканях уровень этого провоспалительного цитокина не превышал ПДЗ в обеих группах, а начиная с 3 суток после операции, когда ТК практически полностью выводится из организма, его концентрация увеличивалась, при этом в контрольной группе значения ИЛ-8 превышали верхнюю границу референсного интервала почти в 3 раза.

Начиная с 7 суток после операции, концентрация ИЛ-8 в основной группе имела тенденцию к снижению и возвращалась к нормальным значениям через 2

недели, в то время как в контрольной группе его концентрация оставалась стабильно повышенной и на 14 сутки статистически значимо отличалась от таковой в группе «Интра ТК». Данные проиллюстрированы на рисунке 6.2.

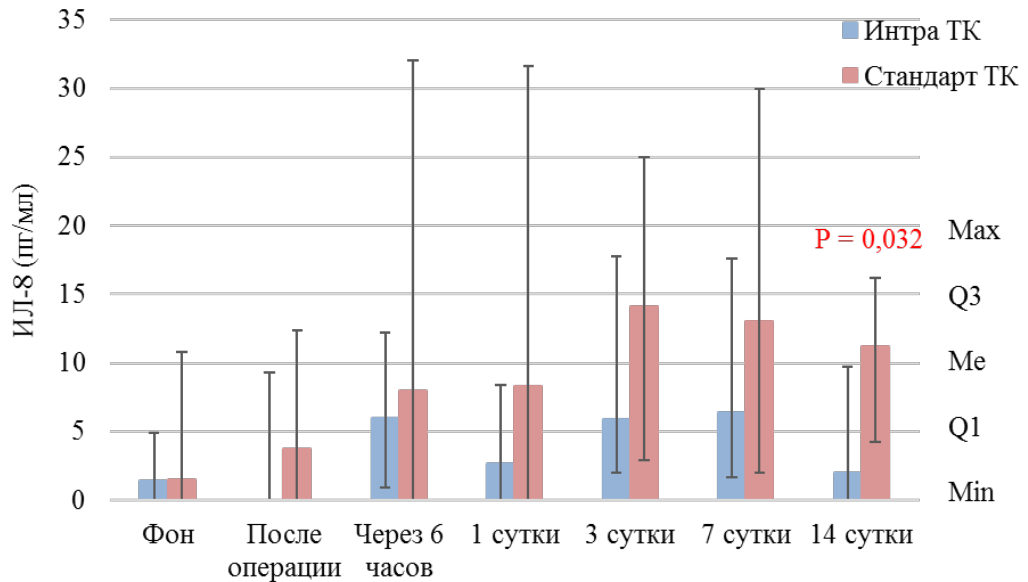


Рисунок 6.2 – Динамика концентрации ИЛ-8 в периферической крови

Колебания концентрации противовоспалительного ИЛ-10 не были столь значительными, что представляется логичным, так как его продукция имеет ограничительную функцию и регулирует воспалительную реакцию. Тем не менее, медиана его значений на всех этапах исследования была выше в контрольной группе, по сравнению с основной. При этом в группе «Интра ТК» нормализация концентрации ИЛ-10 проходила быстрее, что и обусловило статистическую разницу значений к 14 суткам после операции.

Полученные данные могут служить веским основанием для предположения о том, что ТК обладает зависимым от дозы противовоспалительным действием, способствует эффективному ограничению зоны локального воспаления и быстрой регрессии системной воспалительной реакции.

Подтверждением этому может служить динамика концентраций растворимых рецепторов к IL-6 и TNF $\alpha$ . Хорошо известно, что экспрессия рецепторов на мембранах клеток и их растворимых форм опережает синтез

аффинных к ним цитокинов, что позволяет своевременно ограничить воспалительный процесс в зоне повреждения. Чем сильнее характер повреждения, тем больше синтезируется растворимых рецепторов, тем интенсивнее они вовлекаются в зону локального воспаления, а, циркулируя в сосудистом русле, являются своего рода «ловушками» избыточно продуцируемых цитокинов. Очевидно, что в отсутствие острого системного воспаления и невысоком уровне реактивности концентрация растворимых рецепторов, в отличие от соответствующих цитокинов, не будет существенно различаться в образцах дренажной и периферической крови.

Данные статистического анализа о концентрациях растворимого рецептора к ИЛ-6 представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Концентрация sIL6-R (нг/мл) в дренажной и периферической крови

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Этап исследования	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
<i>Периферическая кровь</i>			
Фон	134 (75; 229)	164 (126; 261)	0,093
После операции	87 (71; 147,5)	132,5 (87,5; 202,5)	<b>0,047</b>
Через 6 часов	111 (80; 167,5)	152,5 (104; 304)	<b>0,046</b>
1 сутки	82,5 (56; 185)	155 (114; 244)	<b>0,005</b>
3 сутки	95 (41; 152)	140 (92,5; 202)	<b>0,001</b>
7 сутки	130 (71; 227,5)	160 (122; 253)	0,2
14 сутки	142,5 (96,5; 204)	219 (145; 320)	<b>0,025</b>
<i>Дренажная кровь</i>			
После операции	74 (60; 145,5)	112,5 (82,5; 217,5)	0,089
Через 6 часов	72,5 (56; 145)	117,5 (94; 162)	<b>0,025</b>
1 сутки	83 (63,5; 145)	129 (67; 274)	0,27

Фоновые значения sIL6-R в периферической крови статистически и клинически значимо не отличались в исследуемых группах. Сразу после операции концентрация растворимого рецептора снижалась, что связано как с его



вовлечением в область операции, так и с нейтрализацией ИЛ-6, вышедшего из зоны операции и свободно циркулирующего в сосудистом русле. Через 6 часов после операции его уровень несколько возрастал, что связано с активным воспалительным процессом в зоне локального повреждения и его повышенной продукцией в ответ на хирургическую травму, однако был статистически значимо ниже в основной группе, по сравнению с контрольной.

В дальнейшем концентрация sIL6-R на фоне дополнительно введённой ТК в основной группе имела тенденцию к снижению до 3 суток после операции, когда препарат полностью элиминирует из крови и тканей. Напротив, в контрольной группе, где общая суточная доза ТК была меньше, уровень sIL6-R в периферической крови оставался стабильным, колебания его концентрации были минимальными. В течение всего этого периода значения sIL6-R в основной группе были статистически значимо меньше по сравнению с контрольной.

Начиная с 3 суток после операции, концентрация растворимого рецептора имела тенденцию к росту в обеих группах и достигала фоновых значений к 7 суткам после операции. При этом в основной группе уровень sIL6-R оставался стабильным до конца наблюдения, что свидетельствует о минимизации системной воспалительной реакции, в то время как в контрольной группе его концентрация нарастала и была статистически значимо выше по сравнению с основной группой через 2 недели после вмешательства. Данные проиллюстрированы на рисунке 6.3.

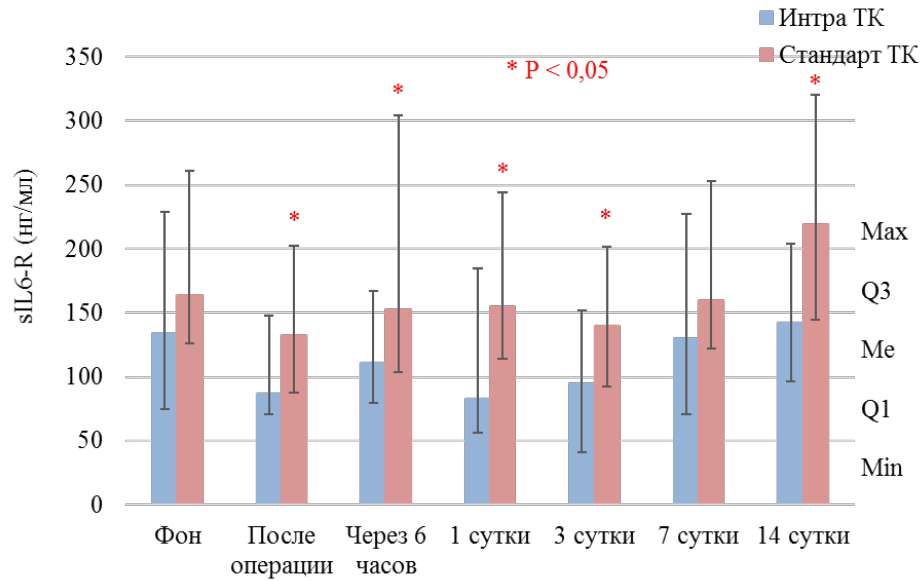


Рисунок 6.3 – Динамика концентрации sIL6-R в периферической крови

Следует отметить, что несмотря на статистически значимые отличия предел колебаний концентрации sIL6-R в обеих группах был умеренным относительно исходных значений и существенно не различался между образцами дренажной и периферической крови, что указывает на невысокий уровень системной реактивности и хороший протективный эффект в зоне локального повреждения.

Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о лучшем ограничении области операции и менее выраженной системной воспалительной реакции на фоне дополнительного интраоперационного введения ТК. Подтверждением этому факту может служить статистически значимо меньшая концентрация sIL6-R в дренажной крови в основной группе по сравнению с контрольной через 6 часов после операции. В это время концентрация ТК в тканях достигает равновесного значения и становится очевидным, что её активная фракция является более высокой в основной группе на фоне дополнительной дозы по сравнению с контрольной.

Данные статистического анализа о концентрациях растворимого рецептора к TNF $\alpha$  представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Концентрация sTNF-R1 (нг/мл) в дренажной и периферической крови

*Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни*

Этап исследования	Интра ТК (n=29)	Стандарт ТК (n=32)	P
<i>Периферическая кровь</i>			
Фон	4,4 (3; 7,5)	13,2 (5,9; 43)	0,008
После операции	3,3 (2,2; 6,9)	11 (2,2; 38)	0,104
Через 6 часов	3,6 (2,6; 9,2)	27,7 (13,2; 35,7)	0,002
1 сутки	4,1 (3; 15,5)	10,6 (4,6; 31,9)	0,062
3 сутки	5 (3,4; 10,6)	13 (3,5; 31,2)	0,106
7 сутки	5,9 (4,3; 15)	15,9 (6,4; 36,3)	0,032
14 сутки	5,8 (4,1; 10,1)	18,6 (6,6; 30,2)	0,019
<i>Дренажная кровь</i>			
После операции	5,3 (2,5; 11,2)	18,1 (4,2; 37,4)	0,023
Через 6 часов	7,5 (3,6; 23,2)	20,7 (5,5; 45,3)	0,2
1 сутки	9,6 (4,6; 39,2)	32,7 (11,6; 112)	0,011

Предоперационная концентрация sTNF-R1 в сыворотке периферической крови была статистически значимо выше у пациентов контрольной группы и превышала характерные для здоровых добровольцев значения [217, 218, 219].

После операции концентрация рецептора несколько снижалась, что связано с его вовлечением в процесс ограничения воспалительной реакции, и не отличалась значимо в исследуемых группах. Но уже через 6 часов после операции уровень sTNF-R1 в контрольной группе резко, более чем в 2,5 раза, возрастал, в то время как его концентрация в основной группе практически не изменилась. Несмотря на исходные отличия, это может свидетельствовать о более высоком общем уровне реактивности в ответ на расширенное вмешательство в контрольной группе по сравнению с основной и свидетельствовать о протективном, доза-зависимом эффекте транексамовой кислоты.

В дальнейшем концентрация растворимого рецептора к TNF $\alpha$  в основной группе практически не изменялась, в то время как в контрольной динамика этого показателя носила разнонаправленный характер, при этом медиана её значений оставалась повышенной на всех этапах исследования и статистически значимо

отличалась от стабильных концентраций sTNF-R1, зарегистрированных в основной группе на 7 и 14 сутки. Данные продемонстрированы на рисунке 6.4.

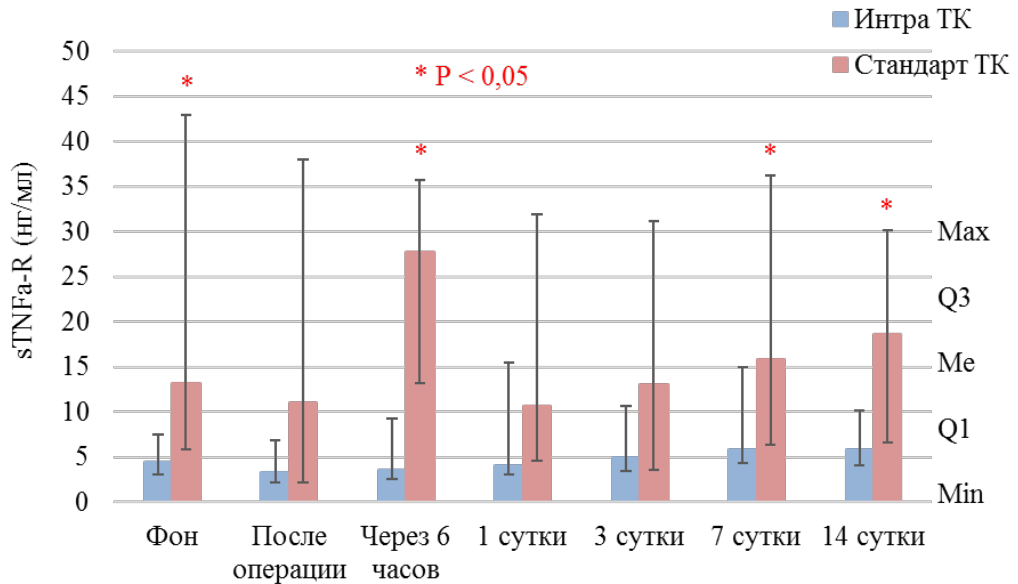


Рисунок 6.4 – Динамика концентрации sTNF-R1 в периферической крови

В образцах дренажной крови на всех этапах исследования концентрации sTNF-R1 были в 2,8-3,4 раза выше в контрольной группе по сравнению с основной, эти отличия носили статистически значимый характер сразу после операции и на 1 сутки после вмешательства. Полученные данные подтверждают более выраженный характер воспаления в зоне операции у пациентов контрольной группы и могут свидетельствовать о протективном действии транексамовой кислоты в отношении ограничения локальной воспалительной реакции в основной группе.

Таким образом, совокупный характер изменений концентраций провоспалительного ИЛ-8, противовоспалительного ИЛ-10, а также растворимых рецепторов к ИЛ-6 и TNF $\alpha$  в основной и контрольной группе в течение периоперационного периода свидетельствуют о доза-зависимом противовоспалительном эффекте транексамовой кислоты, которое проявляется в протективном воздействии на зону локального воспаления и минимизации проявлений системной воспалительной реакции.

## Резюме

Полученные в ходе сравнительного анализа данные показали, что расширенные реконструктивные операции на тазобедренном суставе сопровождаются воспалительной реакцией, которая на фоне использования транексамовой кислоты носит преимущественно локальный характер, ограниченный зоной оперативного вмешательства. Это подтверждается значительно более высокими концентрациями цитокинов в образцах дренажной крови, по сравнению с их невысоким уровнем в сыворотке периферической крови.

Наряду с этим максимальные сывороточные концентрации медиаторов воспаления оставались в пределах допустимых значений нормы, либо умеренно превышали их, а рассчитанный для каждого изучаемого интерлейкина индивидуальный индекс реактивности не превышал 2 баллов. Определённый по индивидуальным показателям на каждом из этапов исследования интегральный коэффициент также был невысок (не более 4 баллов) и соответствовал нормальному либо маргинальному уровню реактивности, характерному для протективной воспалительной реакции в ответ на локальное повреждение.

Таким образом, воспалительная реакция продемонстрировала адекватный компенсаторный ответ, соответствующий повышенному уровню травматичности при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе.

Сравнительный анализ различных режимов дозирования ТК показал, что её дополнительное интраоперационное введение способствует лучшему ограничению зоны локального повреждения и сопровождается более быстрым регрессом системной воспалительной реакции по сравнению со стандартной схемой.

Результаты проведённого анализа позволяют заключить, что транексамовая кислота обладает зависимым от дозы противовоспалительным эффектом, которое выражается в протективном воздействии на зону локального воспаления, приводит к минимизации системной воспалительной реакции и её быстрому регрессу.

## **ГЛАВА 7**

### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ С ПОЗИЦИИ БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕЗИИ И АДЕКВАТНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ**

#### **7.1 Сравнительный анализ общей и регионарной анестезии у пожилых пациентов с кардиальным риском при эндопротезировании тазобедренного сустава**

Популяция пациентов, в плановом порядке подвергающихся операции эндопротезирования, в наибольшей степени представлена пожилыми больными, треть из которых имеют серьёзный коморбидный фон. Среди сопутствующей патологии лидирующую позицию занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Кардиальный риск, пожилой возраст и ограниченные функциональные резервы, оценить которые объективно не всегда представляется возможным, диктуют необходимость тщательного подхода как к выбору метода анестезии, так и к способу послеоперационного обезболивания.

Для решения поставленных в работе задач нами была проведена сравнительная оценка тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ и комбинированной спинально-эпидуральной анестезии в рутинной практике (ретроспективный анализ, выборка ЗР).

##### ***7.1.1 Объём кровопотери и потребность в донорской крови***

Зарегистрированный в ИБ объём наружной кровопотери статистически значимо не отличался в исследуемых группах. Среднее значение (СО) объёма интраоперационной и дренажной кровопотери составило в группе ТВА с ИВЛ 509 (270) и 306 (200) мл, в группе КСЭА – 462 (208) и 354 (174) мл. Соответственно не отличался и общий объём потерянной за сутки крови, который был определён на

уровне 816 (391) мл в группе ТВА с ИВЛ и 815 (331) мл в группе КСЭА. Данные представлены на рисунке 7.1.

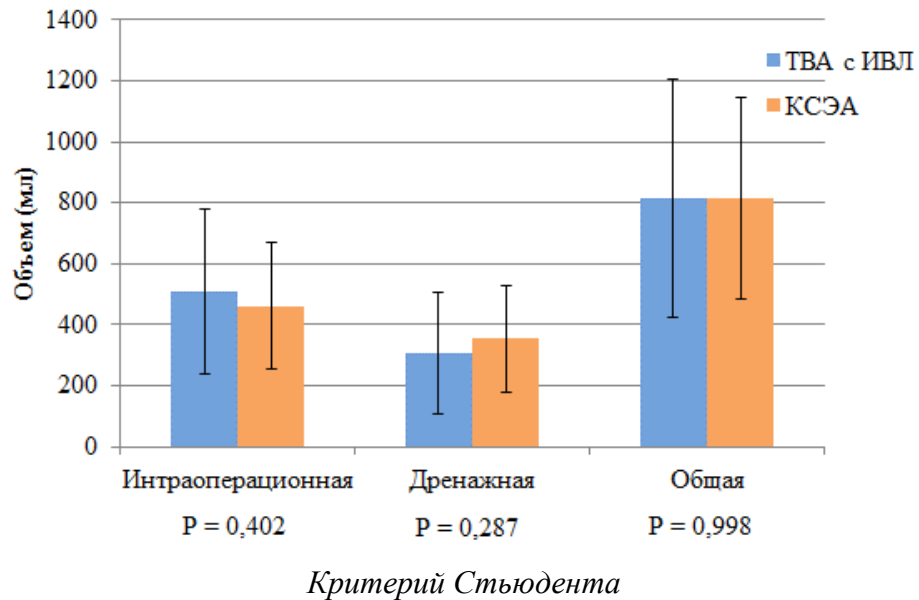
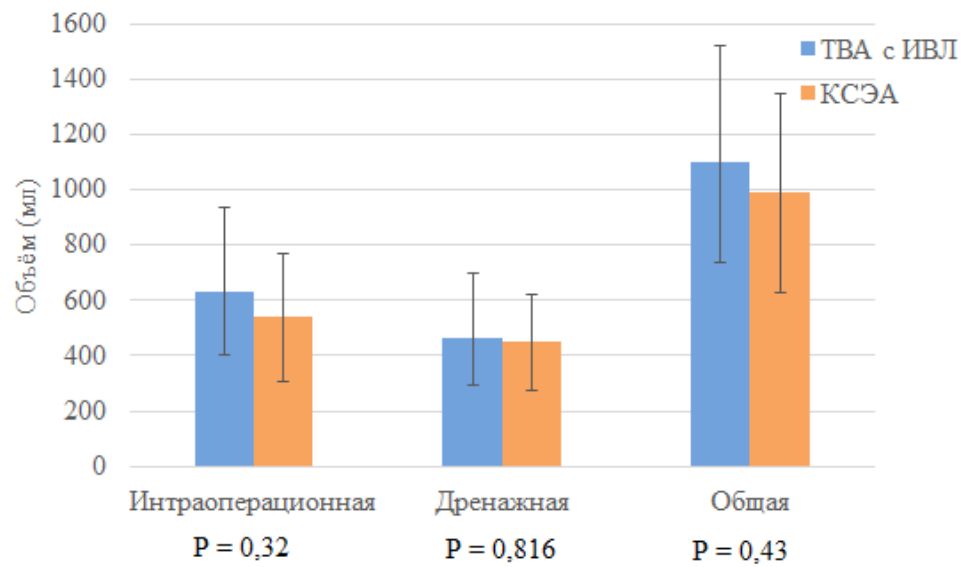


Рисунок 7.1 – Объем кровопотери

Хорошо известно, что центральная нейроаксиальная блокада способствует снижению объема наружной кровопотери при ортопедических операциях. В многочисленных литературных данных представлены сведения о меньшем объеме кровопотери при использовании спинального или эпидурального блока по сравнению с общей анестезией при операциях эндопротезирования. Однако в большинстве этих работ нет указаний на использование каких-либо методов фармакологического гемостаза, в частности на применение транексамовой кислоты. Следовательно, полученные данные могут косвенно указывать на более выраженный эффект ТК по сравнению с центральной нейроаксиальной блокадой в отношении снижения кровопотери, действие которой нивелируется на фоне консервативного гемостаза.

В пользу этого предположения свидетельствуют и данные субпопуляционного анализа. Среди пациентов, у которых фармакологический гемостаз не использовали, объем кровопотери был меньше в группе КСЭА по сравнению с пациентами, оперированными в условиях общей анестезии. Среднее

значение (СО) объёма интраоперационной, дренажной и общей кровопотери в группе КСЭА составило 538 (289), 450 (172) и 988 (361) мл против 633 (306), 467 (229) и 1100 (423) мл в группе ТВА с ИВЛ. И хотя статистически значимо эти субпопуляции не отличались между собой, клиническое значение имеет меньший объём интраоперационной, дренажной и общей кровопотери в группе КСЭА. Данные представлены на рисунке 7.2.

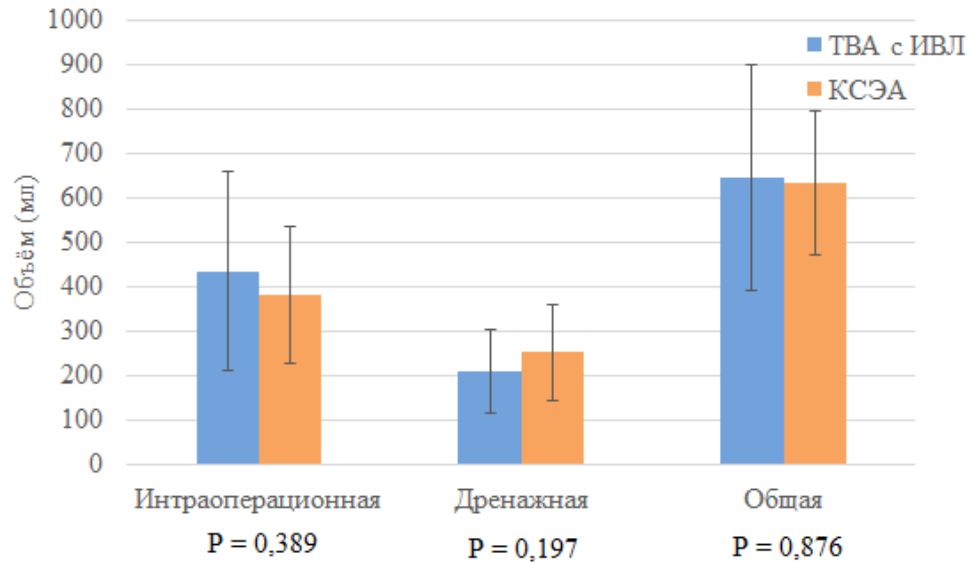


*Критерий Стьюдента*

Рисунок 7.2 – Объём кровопотери без консервативного гемостаза

Напротив, у пациентов, которым вводилась ТК, эти показатели носили разнонаправленный характер: интраоперационная кровопотеря была меньше в группе КСЭА – 382 (152) против 435 (222) мл, в то время как по дренажам меньше крови потеряли пациенты из группы общей анестезии – 210 (95) против 253 (107) мл, соответственно, общая кровопотеря существенно не отличалась в исследуемых подгруппах и составила 634 (162) мл в группе КСЭА и 645 (253) мл в группе ТВА с ИВЛ. Данные представлены на рисунке 7.3.





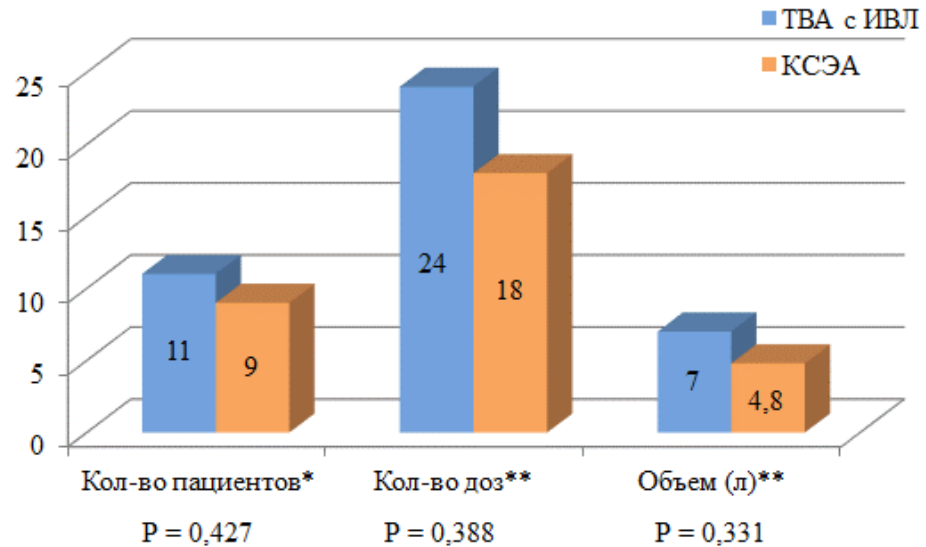
*Критерий Стьюдента*

Рисунок 7.3 – Объём кровопотери на фоне консервативного гемостаза

Статистическая незначимость результатов субпопуляционного анализа может быть обусловлена двумя факторами: невысокой статистической мощностью вследствие небольшой численности подгрупп и невыраженным гипотензивным эффектом спинальной блокады. Известно, что объём кровопотери в условиях ЦНАБ напрямую зависит от степени гипотонии. Однако для пациентов с кардиальным риском глубокая гипотензивная анестезия является предиктором риска периоперационных осложнений, поэтому в популяции отобранных для анализа больных систолическое АД всегда поддерживалось на уровне  $\geq 90$  мм рт.ст., а все эпизоды гипотонии были своевременно скорректированы введением вазопрессоров. Вероятно, что это негативно отразилось на кровосберегающем эффекте КСЭА.

Потребность в гемотрансфузии была несколько ниже у пациентов в группе КСЭА, однако статистически значимо не отличалась от группы ТВА с ИВЛ. Так донорские эритроциты потребовались 11 пациентам из 32 (34%, 95% ДИ от 15% до 54%) в группе ТВА с ИВЛ, всего им было перелито 24 дозы (7 л) донорских эритроцитов. В группе КСЭА гемотрансфузия понадобилась только 9 пациентам из

39 (23%, 95% ДИ от 11% до 39%), которым было перелито 18 доз (4,8 л) донорской крови. Данные представлены на рисунке 7.4.



\*Точный критерий Фишера; \*\*Критерий Манна-Уитни

Рисунок 7.4 – Потребность в гемотрансфузии

ОШ по потребности в гемотрансфузии<sup>21</sup> между пациентами, оперированными в условиях общей или регионарной анестезии, определено на уровне 1,75 с 95% ДИ от 0,6 до 5,04, что также свидетельствует об отсутствии статистически значимых межгрупповых отличий. Трансфузия СЗП понадобилась только одному пациенту (3%) в группе ТВА с ИВЛ (1/32, 95% ДИ 0,1% - 16%) и ни одному (0/39, 95% ДИ 0% - 9%) в группе КСЭА (p = 0,451).

Таким образом, в условиях фармакологического гемостаза ТК и поддержания нормального перфузионного давления общая (ТВА с ИВЛ) и регионарная (КСЭА) анестезия не продемонстрировали разницы в отношении объема кровопотери и потребности в переливании донорской крови, при этом наиболее безопасным для снижения периперационной кровопотери у пациентов с кардиальным риском представляется использование ТК.

<sup>21</sup> Рассчитано по количеству пациентов, которым потребовалась гемотрансфузия.

### 7.1.2 Анализ периоперационных осложнений

В течение всего периода пребывания в стационаре у пациентов в исследуемых группах не было зарегистрировано летальных исходов, а также критических кардиальных осложнений, за исключением гемодинамически значимых аритмий. Таким образом, частота критических инцидентов составила 0% с 95% ДИ для группы ТВА с ИВЛ от 0% до 11%, для группы КСЭА от 0% до 9%.

Частота интраоперационных осложнений статистически значимо не отличалась в группах сравнения. Данные представлены в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Структура интраоперационных осложнений (выборка 3Р)

*Точный критерий Фишера*

Критерий	ТВА с ИВЛ (n=32)		КСЭА (n=39)		P	ОШ (95% ДИ)
	Частота (доля %)	Доля, ед. (95% ДИ)	Частота (доля %)	Доля, ед. (95% ДИ)		
Гипотония	1/32 (3%)	0,03 (0,001 – 0,162)	3/39 (8%)	0,08 (0,016 – 0,209)	0,622	0,39 (0,04 – 4,1)
Потребность в вазопрессорах	1/32 (3%)	0,03 (0,001 – 0,162)	1/39 (3%)	0,03 (0,001 – 0,135)	1,0	1,23 (0,07 – 21)
Гипертензия	3/32 (9%)	0,09 (0,02 – 0,25)	2/39 (5%)	0,05 (0,006 – 0,173)	0,652	1,91 (0,3 – 13)
Брадикардия	3/32 (9%)	0,09 (0,02 – 0,25)	3/39 (8%)	0,08 (0,016 – 0,209)	1,0	1,24 (0,2 – 6,8)
Тахикардия	0/32 (0%)	0,0 (0 – 0,109)	3/39 (8%)	0,08 (0,016 – 0,209)	0,247	---
Аритмия	1/32 (3%)	0,03 (0,001 – 0,162)	0/39 (0%)	0,0 (0 – 0,09)	0,451	---

--- Невозможно рассчитать ОШ (имеются нулевые значения)

Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, следует отметить, что гипотония несколько чаще встречалась в группе КСЭА, однако имела кратковременный и преходящий характер. Вазопрессорная поддержка, также, как и в группе общей анестезии, потребовалась только одному пациенту. С клинической точки зрения, возникающая при ЦНАБ, транзиторная гипотония обусловлена её физиологическими эффектами (симпатическая блокада, вазоплегия и депонирование крови в сосудах нижних конечностях), и её скорее следует

рассматривать как нежелательное последствие, а не осложнение. Во всех случаях инфузионная поддержка и терапия вазопрессорами была эффективной.

Наиболее распространённым осложнением оказалась брадикардия, частота которой практически не отличалась в исследуемых группах. Её развитие может быть связано с наличием у исследуемой категории пациентов синдрома слабости синусового узла, диагностировать который до операции у малоподвижных ортопедических больных бывает затруднительно. На фоне мембраностабилизирующего действия местных анестетиков, либо в результате кардиодепрессивного эффекта анестетиков для общей анестезии, бессимптомный ранее СССУ проявляется прогрессирующей брадикардией с характерной для этого синдрома резистентностью к атропину.

Данные о частоте осложнений в ближайшем послеоперационном периоде представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Структура послеоперационных осложнений (выборка 3Р)

*Точный критерий Фишера*

Критерий	ТВА с ИВЛ (n=32)		КСЭА (n=39)		P	ОШ (95% ДИ)
	Частота (доля %)	Доля, ед. (95% ДИ)	Частота (доля %)	Доля, ед. (95% ДИ)		
Гипотония	1/32 (3%)	0,03 (0,001 – 0,162)	3/39 (8%)	0,08 (0,016 – 0,209)	0,622	0,39 (0,04 – 4,1)
Потребность в вазопрессорах	1/32 (3%)	0,03 (0,001 – 0,162)	1/39 (3%)	0,03 (0,001 – 0,135)	1,0	1,23 (0,07 – 21)
Гипертензия	10/32 (31%)	0,31 (0,12 – 0,5)	0/39 (0%)	0,0 (0 – 0,09)	<b>&lt; 0,001</b>	---
Брадикардия	2/32 (6%)	0,06 (0,008 – 0,208)	0/39 (0%)	0,0 (0 – 0,09)	0,2	---
Потребность в атропине за сутки	5/32 (16%)	0,16 (0,053 – 0,328)	3/39 (8%)	0,08 (0,016 – 0,209)	0,454	2,22 (0,5 – 10,4)
Тахикардия	5/32 (16%)	0,16 (0,053 – 0,328)	4/39 (10%)	0,1 (0,029 – 0,242)	0,722	1,62 (0,4 – 6,78)
Аритмия	0/32 (0%)	0,0 (0 – 0,109)	1/39 (3%)	0,03 (0,001 – 0,135)	1,0	---

--- Невозможно рассчитать ОШ (имеются нулевые значения)

Частота развития гипотонии в ближайшем послеоперационном периоде была такой же, как и во время операции, и статистически значимо не отличалась между группами. Гипертензия, напротив, зарегистрирована только в группе ТВА с ИВЛ, примерно у  $\frac{1}{3}$  больных и была связана с моментом экстубации. Развитие тахикардии в обеих группах было связано с болевым синдромом и отмечалось после окончания остаточной послеоперационной анальгезии до момента введения первой дозы любого анальгетика.

Следует отметить, что гемодинамически значимая аритмия, первоначально проявившаяся брадикардией с последующим развитием синдрома СВТ и наджелудочковой экстрасистолии, зарегистрирована с одинаковой частотой в обеих группах, в группе общей анестезии во время операции и в группе КСЭА в ближайшем послеоперационном периоде. В обоих случаях вероятной причиной возникновения этого осложнения мог быть синдром ССУ.

Таким образом, полученные в ходе ретроспективного анализа данные свидетельствуют об отсутствии статистической и клинически значимой разницы между группами общей и регионарной анестезии по частоте возникновения кардиальных осложнений, за исключением послеоперационной гипертензии, связанной с экстубацией трахеи.

Среди прочих осложнений был зарегистрирован один случай послеоперационной дыхательной недостаточности в группе ТВА с ИВЛ, что составило 3% (1/32, доля 0,03 с 95% ДИ от 0,1% до 16%); исход благоприятный. Соответственно в группе КСЭА 95% доверительная вероятность развития ДН была от 0 до 9% (0/39). Статистически значимо группы по частоте ДН не отличались ( $p = 0,451$ ).

Пациенты в группе КСЭА продемонстрировали лучшую почечную функцию по сравнению с группой общей анестезии, что отразилось в скорости почасового диуреза. Медиана (Q1; Q3) темпа диуреза во время операции составила в группе КСЭА 171 (100; 231) мл/час против 92 (61; 176) мл/час в группе ТВА с ИВЛ ( $p = 0,022$ ). Это могло быть обусловлено симпатической блокадой и дополнительной

волемической нагрузкой, что на фоне поддержания адекватного систолического АД обеспечило более высокое перфузионное давление в почках у пациентов группы КСЭА. В этой связи контроль и своевременная коррекция АД до минимально адекватного уровня (не ниже 90 мм рт.ст. для систолического АД) представляется более предпочтительной для пациентов с кардиальным риском по сравнению с гипотензивной методикой ЦНАБ.

В ближайшем послеоперационном периоде темп диуреза статистически значимо не отличался в исследуемых группах и составил 71 (50; 86) мл/час в группе КСЭА и 56 (42; 72) мл/час в группе ТВА с ИВЛ ( $p = 0,155$ ). Тем не менее, несмотря на то, что в обеих группах скорость диуреза была достаточной, его средний темп (СО) за операционные сутки был выше в группе КСЭА и составил 125 (59) мл/час против 97 (51) мл/час в группе ТВА с ИВЛ ( $p = 0,036$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сопоставимой доверительной вероятности<sup>22</sup> развития почечной недостаточности в исследуемых группах: до 11% в группе ТВА с ИВЛ и до 9% в группе КСЭА, демонстрируя при этом лучшую почечную функцию у пациентов, оперированных в условиях центральной нейроаксиальной блокады.

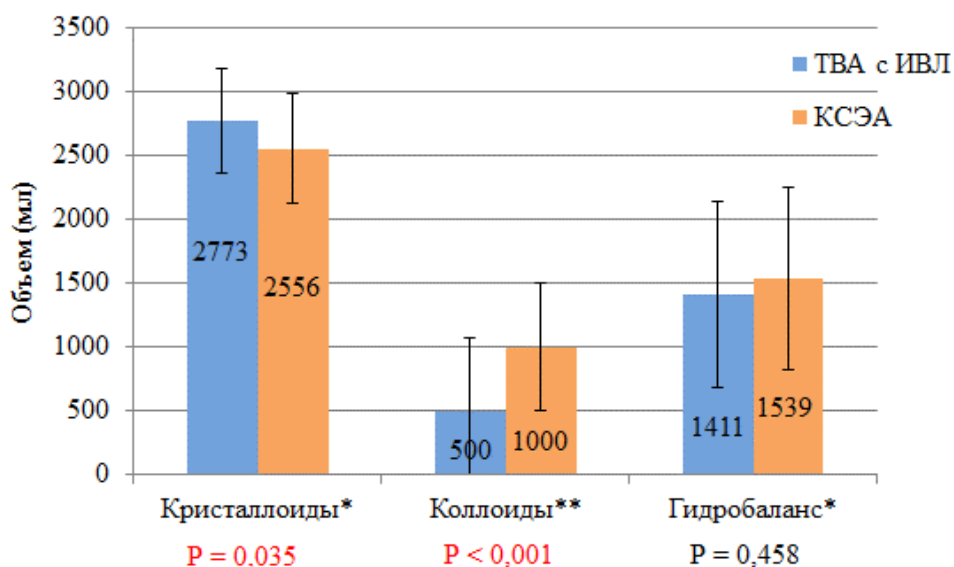
Суточная потребность в инфузионных средах статистически значимо отличалась в группах сравнения. Пациентам в группе ТВА с ИВЛ было перелито больше кристаллоидов, в то время как необходимость в коллоидных растворах была в 2 раза больше в группе КСЭА. Среднее значение (СО) объёма перелитых кристаллоидных растворов составило 2773 (411) мл и 2556 (431) мл в группе общей и регионарной анестезии соответственно. Медиана (Q1; Q3) объёма коллоидных растворов зарегистрирована на уровне 500 (0; 1000) мл в группе ТВА с ИВЛ и 1000 (500; 1500) мл в группе КСЭА. Это обусловлено консервативным подходом к инфузионной терапии в рутинной практике, когда коррекцию гипотензивной тенденции при КСЭА начинали волемической поддержкой коллоидными

---

<sup>22</sup> Рассчитано по 95% ДИ для доли (ТВА с ИВЛ – 0 из 32 и КСЭА – 0 из 39)

растворами и только в случае её неэффективности были использованы вазопрессоры.

Тем не менее, учитывая, что почечной дисфункции не зарегистрировано ни в одной из групп, суточный гидробаланс статистически значимо не отличался среди пациентов, оперированных в условиях общей или регионарной анестезии. Данные представлены на рисунке 7.5.



\* Критерий Стьюдента; \*\* Критерий Манна-Уитни

Рисунок 7.5 – Потребность в инфузионных средах и суточный гидробаланс

### 7.1.3 Оценка эффективности послеоперационного обезболивания

Продолжительность остаточной послеоперационной анальгезии была существенно, более чем в 2,5 раза, дольше в группе ТВА с ИВЛ по сравнению с группой КСЭА. Среднее значение (СО) времени от окончания операции до момента, когда пациент впервые пожаловался на боль и ему было начато послеоперационное обезболивание, составило в группе общей анестезии 6 ч 40 мин (3 ч 40 мин) против 2 ч 25 мин (1 ч 20 мин) в группе КСЭА ( $p < 0,001$ ). Очевидно, что длительный анальгетический эффект в группе ТВА с ИВЛ связан с использованием кетамина для поддержания анестезии, в то время как в группе КСЭА анальгезия заканчивалась с регрессией сенсорного блока. В этой связи

следует подчеркнуть, что рутинное использование кетамина в клинике связано с особенностями больших реконструктивных операций, когда на протяжении длительного времени плановые ортопедические вмешательства сопровождались кровопотерей более 20% ОЦК с продолжающимся в ближайшем послеоперационном периоде кровотечением по дренажам. Использование кетамина в этих условиях было оправдано, позволяло минимизировать риски гемодинамических нарушений и обеспечить хороший уровень остаточной анальгезии, сократив потребность в наркотических анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде. Совершенствование хирургической техники, инструментария, в сочетании с современными методами консервативного гемостаза позволили сократить время операционной сессии и существенно уменьшить объём наружной кровопотери. Однако консерватизм в отношении тактики анестезиологического обеспечения оставался на протяжении нескольких лет, что и нашло отражение в данных ретроспективного анализа.

Длительная послеоперационная анальгезия обусловила меньшую потребность в наркотических анальгетиках в группе ТВА с ИВЛ по сравнению с группой КСЭА. Среднее значение (СО) потребности в тримеперидине определено на уровне 44 (23) мг в группе общей анестезии по сравнению с 55 (23) мг в группе регионарной анестезии ( $p = 0,05$ ), что составляет 0,03 (0,02) и 0,04 (0,02) мг/кг/час в группе ТВА с ИВЛ и КСЭА соответственно ( $p = 0,052$ ). Данные проиллюстрированы на рисунке 7.6.



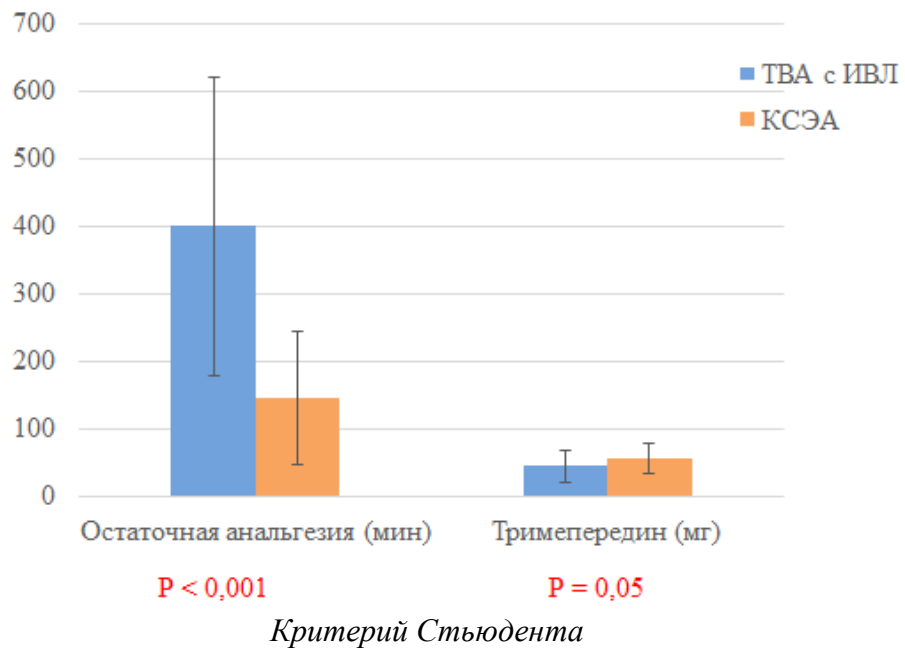


Рисунок 7.6 – Структура послеоперационной анальгезии

Длительность пребывания в ПИТ статистически значимо не различалась между группами, медиана (Q1; Q3) продолжительности составила для группы ТВА с ИВЛ 21 (17,5; 21,5) час, для группы КСЭА – 20 (18; 21) часов ( $p = 0,563$ ). Все пациенты были переведены в отделение на следующее утро после операции.

Таким образом, полученные в ходе ретроспективного анализа данные свидетельствуют о том, что на фоне фармакологического гемостаза ТК вид анестезии не влияет на объём наружной периоперационной кровопотери и потребность в переливании донорской крови. Общая (ТВА с ИВЛ) и регионарная (КСЭА) анестезия имеют сопоставимую 95% доверительную вероятность развития летального исхода, также, как и критических кардиальных осложнений.

Преимуществами общей анестезии с использованием кетамина является длительная остаточная анальгезия, меньшая потребность в наркотических анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде и невысокий расход коллоидных растворов. К недостаткам метода можно отнести послеоперационную гипертензию, связанную с экстубацией трахеи.

Преимуществом комбинированной спинально-эпидуральной анестезии можно считать стабильный и более управляемый гемодинамический профиль, а

также поддержание хорошей почечной функции. Клинические преимущества КСЭА для пациентов с артериальной гипертензией требуют дополнительной аргументации. Недостатком метода является большая потребность в коллоидных растворах для поддержания адекватного волемического статуса.

Таким образом, как общая анестезия с ИВЛ с использованием кетамина, так и КСЭА являются эффективными и безопасными методами анестезиологического обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного сустава у пожилых пациентов с кардиальным риском.

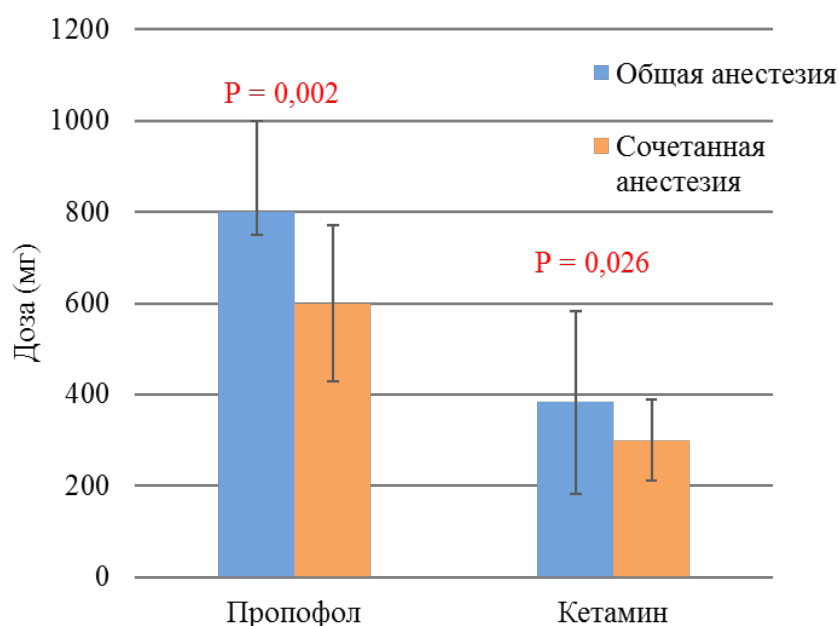
## **7.2 Периферическая блокада как компонент анестезии и послеоперационного обезболивания при эндопротезировании коленного сустава**

Структура анестезиологической защиты при больших ортопедических операциях за последние 5-10 лет претерпела существенные изменения. При обеспечении плановых операций в структуре общей анестезии всё реже используется кетамин, оставшись только как адъювант в минимальных анальгетических, либо субанальгетических дозах. В регионарной анестезии, наблюдается устойчивая тенденция к отказу от центральных блокад в пользу периферических блоков. В то же время отдельным вектором можно выделить развитие сочетанной анестезии, когда периферический блок выступает как основной анальгетический компонент в структуре общей анестезии и послеоперационного обезболивания.

Для решения поставленных в работе задач нами была проведена сравнительная оценка различных вариантов периферической блокады в структуре анестезиологического обеспечения операций эндопротезирования коленного сустава на этапе внедрения этой методики в повседневную клиническую практику (ретроспективный анализ, выборка 4Р).

### 7.2.1 Оценка интраоперационного расхода анестетиков и анальгетиков

Потребность в анестетиках во время операции была статистически значимо меньше в объединённой группе сочетанной анестезии по сравнению с группой общей анестезии. Данные продемонстрированы на рисунке 7.7.



\*Критерий Манна-Уитни; \*\*Критерий Стьюдента

Рисунок 7.7 – Расход анестетиков

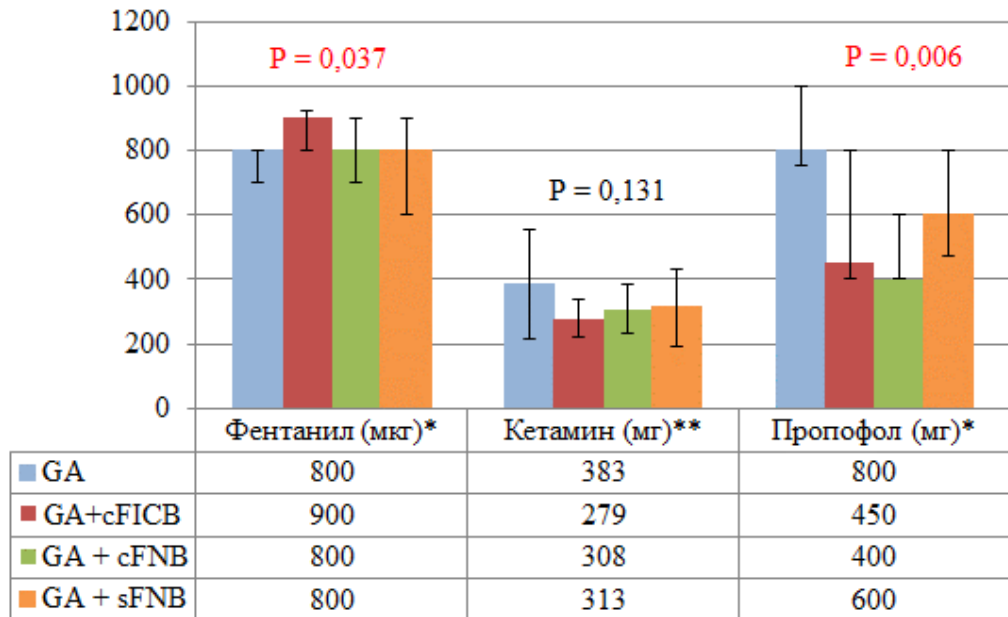
Медиана (Q1; Q3) расхода пропофола в группе общей анестезии составила 800 (750; 1000) мг против 600 (400; 800) мг в группе сочетанной анестезии ( $p = 0,002$ ). Представляет интерес, что при межгрупповом сравнении всех 4-х групп статистически значимые отличия были обнаружены только между группой общей анестезии с группами, где использовалась продлённая периферическая блокада: сFICB и сFNB ( $p < 0,05$ ), в одной из которых – сFICB, ропивакаин вводился не только болюсом, но и микроструйно в течение всей операционной сессии.

Потребность в кетамине возникла у всех пациентов, оперированных в условиях общей анестезии, у 14 из 17 (82%, 95% ДИ от 57% до 96%) – в группе сFICB, у 13 из 18 (72%, 95% ДИ от 47% до 90%) – в группе сFNB и у 16 из 19 (84%, 95% ДИ от 60% до 97%) больных в группе сFNB ( $p = 0,348$ ). При этом среднее

значение (СО) дозы кетамина в группе общей анестезии и в объединённой группе сочетанной анестезии составило 383 (170) мг и 300 (90) мг соответственно ( $p = 0,026$ ). И хотя при сравнении всех 4-х групп статистически значимых отличий не найдено ( $p = 0,131$ ), клиническое значение имеет факт меньшего расхода анестетика в группах, где использовался периферический блок: 279 (58) мг в группе cFICB, 308 (76) мг в группе cFNB и 313 (120) мг в группе sFNB. Отсутствие статистической разницы вероятно обусловлено двумя причинами: низкой статистической мощностью групп и субъективным фактором, связанным с определенным консерватизмом в отношении кетамина при проведении рутинных анестезий на этапе внедрения новых методик.

Расход фентанила значимо отличался в исследуемых группах ( $p = 0,037$ ), при этом множественные сравнения показали наличие статистической разницы только между пациентами, у которых использовался илиофасциальный блок (cFICB), и больными, которым была выполнена блокада бедренного нерва (sFNB), что свидетельствует о меньшей клинической эффективности илиофасциальной блокады при эндопротезировании коленного сустава по сравнению с анестезией бедренного нерва.

Эквивалентность анальгетического эффекта ТВА и сочетанных методов анестезиологической защиты вероятно связана с использованием кетамина как компонента анестезии у подавляющего большинства пациентов. Межгрупповой расход препаратов для анестезии представлен на рис. 7.8.



\*Критерий Крускала-Уоллиса; \*\*Дисперсионный анализ

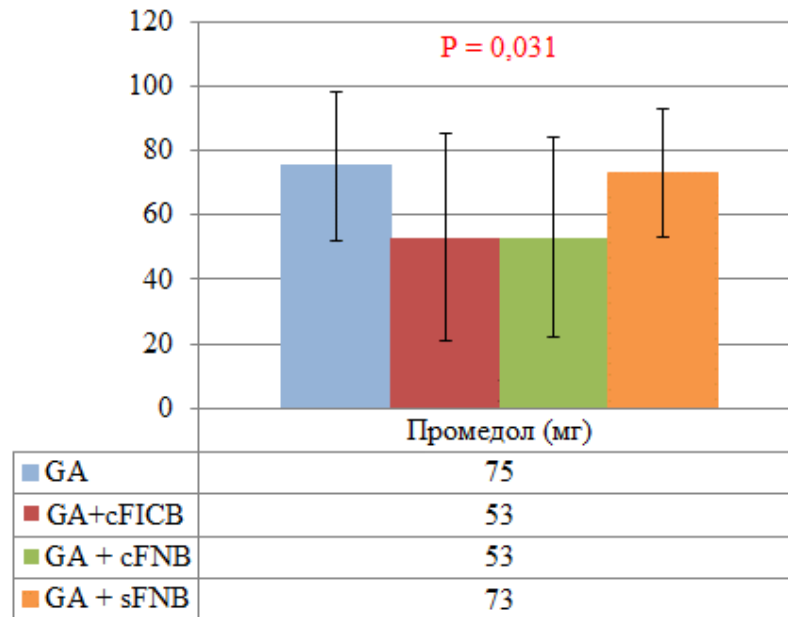
Рисунок 7.8 – Расход препаратов для анестезии

Таким образом, сочетанные методы анестезии ассоциированы с меньшим расходом анестетиков, однако обнаружили сопоставимый с общей анестезией анальгетический эффект на фоне использования кетамина.

Продлённые методы периферической блокады показали преимущество перед однократной блокадой в отношении потребности во в/в анестетиках, при этом анестезия бедренного нерва является предпочтительной для эндопротезирования коленного сустава по силе анальгетического воздействия в сравнении с илюофасциальной блокадой.

### 7.2.2 Анализ структуры послеоперационного обезбоживания

Анализ полученных из ИБ данных показал, что основным опиоидным препаратом, рутинно назначаемым для послеоперационного обезбоживания в ПИТ, является тримеперидин. Он назначается «по требованию» пациента, когда предварительно введённый препарат из группы НПВП оказывается недостаточно эффективным. Данные о потребности в наркотическом анальгетике представлены на рисунке 7.9.



*Дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса*

Рисунок 7.9 – Суточная потребность в тримеперидине

Общая доза введенного за операционные сутки тримеперидина варьировала в пределах от 20 до 100 мг. Несмотря на то, что дисперсионный анализ показал наличие статистически значимой разницы, последующие множественные сравнения не обнаружили различий между группами. Тем не менее, клиническое значение имеет факт меньшей потребности в тримеперидине у пациентов на фоне продлённого периферического блока, где среднее значение (СО) суточной дозы препарата составило 53 (30) мг против 75 (23) и 73 (20) мг в группе общей анестезии и в группе, где была выполнена однократная блокада бедренного нерва соответственно. Примечательно, что только в группах с продлённым периферическим блоком были пациенты, которые не нуждались во введении наркотического анальгетика: 2 из 17 (12%, 95% ДИ от 2% до 36%) в группе сFICB и 1 из 19 (5%, 95% ДИ от 0% до 26%) в группе сFNB, в то время как в остальных группах препарат потребовался всем без исключения пациентам ( $p = 0,422$ ).

Увеличив чувствительность критерия посредством преобразования данных (группа GA+sFNB – 31 человек и группа сFICB+cFNB – 35 пациентов), можно подтвердить статистическую значимость различий в изучаемых исходах. Потребность в тримеперидине среди пациентов, у которых компонентом анестезии

был продленный периферический блок, была ниже по сравнению с больными, которые были оперированы в условиях наркоза с кетаминем или сочетанной анестезии с однократной блокадой бедренного нерва. Медиана (Q1; Q3) суточной дозы в группе GA+sFNB составила 80 (60; 80) мг, а в группе cFICB+cFNB – 60 (20; 80) мг ( $p=0,006$ ). Данные проиллюстрированы на рисунке 7.10.

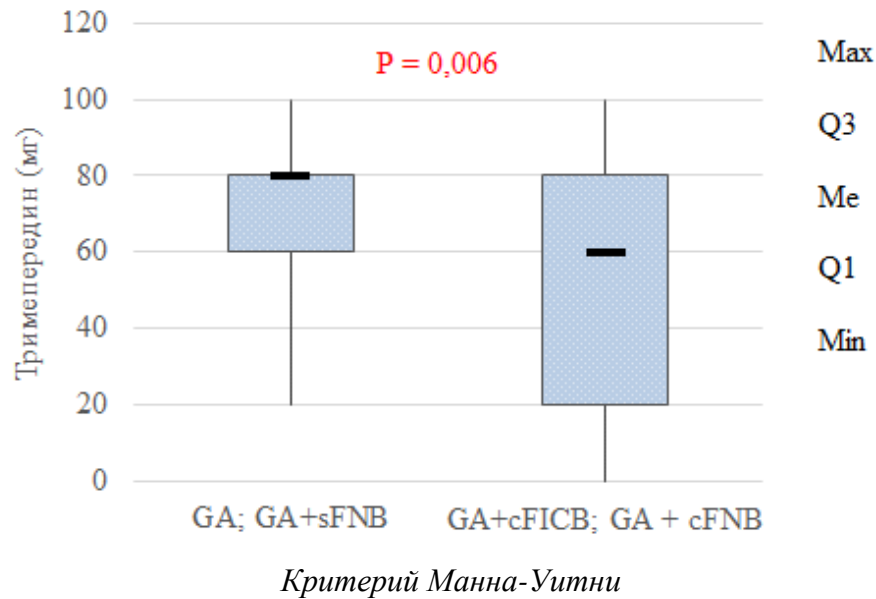


Рисунок 7.10 – Суточный расход тримепередина

Таким образом, полученные данные подтверждают лучшую эффективность продлённой периферической блокады как компонента послеоперационного обезболивания по сравнению с остаточной постнаркозной анальгезией и однократной блокадой бедренного нерва.

### 7.2.3 Анализ периоперационных осложнений

Ни у одного пациента не было зарегистрировано критических инцидентов и летальных исходов, таким образом шанс их возникновения составил<sup>23</sup> для групп: GA – от 0 до 26,5%, GA+cFICB – от 0 до 19,5%, GA+cFNB – от 0 до 18,5% и для GA+sFNB – от 0 до 17,6%. Доверительная вероятность (95%) развития критических

<sup>23</sup> Рассчитано по 95% ДИ для доли каждой из групп (0/12, 0/17, 0/18 и 0/19)

осложнений для объединённой группы сочетанной анестезии составляет по ретроспективным данным от 0 до 6,6%.

Среди некритических инцидентов были зарегистрированы только гемодинамические нарушения, частота которых представлена в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Структура периоперационных осложнений

*Точный критерий Фишера, поправка Бонферрони*

Критерий	GA (n=12)	GA+cFICB (n=17)	GA+cFNB (n=18)	GA+sFNB (n=19)	P
Гипертензия интраоперационная					
Частота	5/12	0/17	0/18	0/19	<b>&lt;0,017</b> <i>Между:</i> 1-2 = 0,007 1-3 = 0,006 1-4 = 0,005
Доля %	42%	0%	0%	0%	
95% ДИ	0,152 – 0,723	0 – 0,195	0 – 0,185	0 – 0,176	
Гипотония интраоперационная					
Частота	0/12	1/17	2/18	2/19	<b>&gt;0,008</b> <i>Между:</i> 1-2 = 1,0; 1-3 = 0,5; 1-4 = 0,5; 2-3=1,0; 2-4=1,0; 3-4=1,0
Доля %	0%	6%	11%	11%	
95% ДИ	0 – 0,265	0,001 – 0,287	0,014 – 0,347	0,013 – 0,331	
Гипертензия послеоперационная					
Частота	2/12	0/17	0/18	3/19	<b>&gt;0,01</b> <i>Между:</i> 1-2 = 0,163; 1-3 = 0,152; 1-4 = 1,0; 2-4 = 0,231; 3-4 = 0,230
Доля %	17%	0%	0%	16%	
95% ДИ	0,021 – 0,484	0 – 0,195	0 – 0,185	0,034 – 0,396	
Гипотония послеоперационная					
Частота	0/12	0/17	0/18	1/19	<b>&gt;0,017</b> <i>Между:</i> 4-1 = 1,0 4-2 = 1,0 4-3 = 1,0
Доля %	0%	0%	0%	5%	
95% ДИ	0 – 0,265	0 – 0,195	0 – 0,185	0,001 – 0,26	

Во время операции гипертензия зарегистрирована только в группе общей анестезии, ее частота статистически значимо отличается от шанса возникновения этого осложнения в группах с сочетанной анестезией. Примечательно, что гипотензия встречалась только у пациентов в группах с сочетанной анестезией и, вероятно, обусловлена умеренной вазоплегией и кардиодепрессией, связанной с избыточным введением анестетиков на фоне эффективного периферического



блока. Во всех случаях в/в введение небольших доз вазопрессоров (фенилэфрина 100-500 мкг или эфедрин от 10 до 30 мг) позволило быстро купировать нежелательные явления.

В послеоперационном периоде гипертензия возникла только в группе общей анестезии и у пациентов с однократной блокадой бедренного нерва, в то время как ни у одного пациента с продлённым периферическим блоком гемодинамических сдвигов зарегистрировано не было, что свидетельствует об адекватном анальгетическом компоненте послеоперационного обезболивания.

Таким образом, полученные данные можно интерпретировать как преимущество продленного метода послеоперационного обезболивания над методикой однократной блокады, которая, вероятно мало чем отличается от общей анестезии с кетамином в отношении контроля над болью после операции.

Резюмируя результаты ретроспективного анализа можно заключить, что периферическая блокада является эффективным и безопасным компонентом анестезиологической защиты при эндопротезировании коленного сустава. Сочетанная анестезия, обеспечивая многоуровневую блокаду ноцицептивной импульсации, позволяет сократить расход анестетиков во время операции и снизить риск гемодинамических осложнений.

В послеоперационном периоде более предпочтительными являются продленные методики периферической блокады, которые обеспечивают адекватное обезболивание и снижают потребность в опиоидных анальгетиках, потенциально уменьшая шансы побочных эффектов от их применения.

### **7.3 Сравнительный анализ различных видов комбинированной и сочетанной анестезии при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов**

Литературные обзоры последних лет, также как и согласующиеся с ними результаты представленного выше ретроспективного анализа, свидетельствуют об отсутствии доказательных данных о преимуществе общей или регионарной

анестезии в отношении их эффективности и безопасности. Несмотря на это, регионарная анестезия по-прежнему широко используется для обеспечения ортопедических операций, в том числе эндопротезирования крупных суставов.

Считается, что некоторые возможности регионарных методов и сочетанной анестезии позволяют обеспечить большую удовлетворенность и степень комфорта пациента в послеоперационном периоде, существенно облегчить реабилитацию, а как следствие улучшить результаты лечения и дальнейшее качество жизни. Полученные нами данные ретроспективного анализа также свидетельствуют о преимуществах регионарной и сочетанной анестезии в отношении обезболивания и течения ближайшего послеоперационного периода.

Принимая во внимание результаты ретроспективного анализа и для решения поставленных в работе задач нами была произведена сравнительная оценка сочетанной анестезии, КСЭА и спинальной анестезии, комбинированной с периферическим блоком при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов (проспективное исследование, выборка 3П).

### **7.3.1 Оценка безопасности интраоперационного периода**

Показатели стандартного неинвазивного интраоперационного мониторинга гемодинамики у пациентов в условиях различных видов анестезии представлены в таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Показатели гемодинамики во время операции (выборка 3П)

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
Среднее АД фон*	102 (9)	99 (11)	101 (9)	0,568
Среднее АД min*	78 (10)	76 (8)	79 (11)	0,32
Среднее АД max**	97 (93; 107)	93 (83; 100)	97 (89; 100)	0,055
ЧСС фон*	75 (14)	76 (15)	78 (13)	0,649
ЧСС min*	60 (10)	58 (10)	62 (11)	0,196
ЧСС max**	68 (64; 75)	68 (64; 74)	75 (69; 81)	0,161

\* Указано среднее значение (СО), дисперсионный анализ

\*\* Указана Me (Q1; Q3), критерий Крускала-Уоллиса

Гемодинамика во время операции была стабильной у большинства пациентов и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах. Среднее АД, определённое перед операцией во всех группах, было около 100 мм рт.ст. Минимальные показатели, зарегистрированные за время операционной сессии, колебались в пределах от 50 до 107 мм рт.ст., при этом у большинства пациентов среднее АД не опускалось ниже 75 мм рт.ст.

Частота эпизодов гипотонии статистически значимо не отличалась в исследуемых группах и была зарегистрирована у 26 из 99<sup>24</sup> пациентов (26% с 95% ДИ от 18% до 36%). Большинство эпизодов гипотонии пришлось на начало операционной сессии до начала хирургического разреза. Они были отмечены после индукции в группе сочетанной анестезии и непосредственно после выполнения нейроаксиальной блокады в группах КСЭА И СМА+ПБ. Терапия вазопрессорами понадобилась 42% пациентов (11 из 26 случаев гипотонии во всех группах; 95% ДИ от 0,234 до 0,631). У 58% пациентов (15 из 26) эпизоды снижения АД были кратковременными, купировались на фоне умеренного увеличения скорости волемической нагрузки либо самостоятельно, и не потребовали введения вазопрессоров.

Максимальные значения среднего АД зарегистрированы в пределах от 70 до 133 мм рт.ст., при этом у большинства пациентов в исследуемых группах этот показатель находился на уровне от 90 до 100 мм рт.ст. В отличие от гипотонии гипертензия значительно реже встречалась в течение операционной сессии, её частота составила всего 2% (2 из 99 пациентов; 95% ДИ от 0,25% до 7,1%). В обоих случаях введение клофелина позволило купировать нежелательное повышение АД.

ЧСС у большинства пациентов была в пределах нормальных значений в течение всей операционной сессии и статистически значимо не отличалась между группами. Минимальная ЧСС, зарегистрированная в выборке ЗП, находилась в пределах от 41 до 82 в 1 мин., при этом её среднее значение во всех группах было около 60 в 1 мин. (от 58 до 62 в 1 мин).

---

<sup>24</sup> Рассчитано на 99 пациентов, в одном протоколе отсутствовали данные об интраоперационных осложнениях

Брадикардия зафиксирована у 41% пациентов (41 из 99; 95% ДИ от 0,31 до 0,52) и была самым распространённым осложнением интраоперационного периода. Терапия атропином потребовалась большинству пациентов – 66% (27 из 41; 95% ДИ от 0,49 до 0,83), которым было введено от 0,5 до 2 мг препарата. У всех этих пациентов брадикардия была гемодинамически значимая и сопровождалась прогрессирующей гипотензивной тенденцией.

У 34% пациентов (14 из 41; 95% ДИ от 0,17 до 0,51) брадикардия не сопровождалась клинически значимыми гемодинамическими сдвигами и купировалась самостоятельно в течение операции. Полученные данные, как и результаты ретроспективного анализа, свидетельствуют в пользу предположения о наличии у части пациентов бессимптомного СССУ, диагностировать который до операции у малоподвижных ортопедических больных бывает затруднительно.

В отличие от брадикардии, тахикардия наряду с гипертензией была редким осложнением и зарегистрирована только у 2% пациентов (2 из 99; 95% ДИ от 0,25% до 7,1%). Данные о частоте интраоперационных осложнений приведены в таб. 7.6.

Таблица 7.6 – Структура интраоперационных осложнений (выборка 3П)

*Доля в % (абс. частота; 95% ДИ)*

Критерий	ОА-ППБ (n=35) <sup>25</sup>	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
Гипотония	21% (7/34; 0,09 – 0,38)	37% (13/35; 0,18 – 0,56)	20% (6/30; 0,077 – 0,386)	0,191*
Потребность в вазопрессорах	57% (4/7; 0,184 – 0,901)	46% (6/13; 0,192 – 0,749)	17% (1/6; 0 – 0,459)	> 0,017** <i>Между:</i> 1-2 = 1,0 1-3 = 0,266 2-3 = 0,333
Гипертензия	3% (1/34; 0,001 – 0,153)	0% (0/35; 0 – 0,1)	3% (1/30; 0 – 0,116)	> 0,017** <i>Между:</i> 1-2 = 0,493 1-3 = 1,0 2-3 = 0,462
Брадикардия	44% (15/34; 0,25 – 0,64)	51% (18/35; 0,32 – 0,71)	27% (8/30; 0,123 – 0,459)	0,12*
Потребность в атропине	60% (9/15; 0,323 – 0,837)	72% (13/18; 0,465–0,903)	63% (5/8; 0,245 – 0,915)	0,743*

<sup>25</sup> Рассчитано на 34 пациента, в одном протоколе отсутствовали данные об интраоперационных осложнениях

## Продолжение таблицы 7.6

Доля в % (абс. частота; 95% ДИ)

Критерий	ОА-ППБ (n=35) <sup>26</sup>	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
Тахикардия	3% (1/34; 0,001 – 0,153)	3% (1/35; 0,001 – 0,149)	0% (0/30; 0 – 0,116)	> 0,017** Между: 1-2 = 1,0 1-3 = 1,0 2-3 = 1,0
Тошнота	0% (0/34; 0 – 0,103)	3% (1/35; 0,001 – 0,149)	3% (1/30; 0,001 – 0,172)	> 0,017** Между: 1-2 = 1,0 1-3 = 0,469 2-3 = 1,0
Синдром цементной имплантации	3% (1/35; 0,001 – 0,149)	0% (0/35; 0 – 0,1)	0% (0/30; 0 – 0,116)	> 0,025** Между: 1-2 = 1,0 1-3 = 1,0
Олигоурия	6% (2/35; 0,007 – 0,192)	6% (2/35; 0,007 – 0,192)	0% (0/30; 0 – 0,116)	> 0,017** Между: 1-2 = 1,0 1-3 = 0,495 2-3 = 0,495

\*Критерий  $\chi^2$ ; \*\*Точный критерий Фишера, поправка Бонферрони

Отмеченная у пациентов тошнота никак не была связана с гипотонией и брадикардией, развилась как самостоятельный синдром и была в обоих случаях купирована введением ондасетрона и дексаметазона. Интраоперационная олигоурия с темпом диуреза менее 40 мл/час встречалась редко, частота этого осложнения статистически значимо не отличалась между группами.

Синдром цементной имплантации был зарегистрирован у единственного пациента в лёгкой форме (1/99; 95% ДИ от 0,03% до 5,5%) и проявился умеренной десатурацией (до 90% – 92%) и эпизодом кратковременной гипотонической тенденции (снижение НИАД до 100/60 мм рт.ст. от 150/80 мм рт.ст.).

Таким образом, как сочетанная, так и комбинированные виды регионарной анестезии демонстрируют удовлетворительные показатели гемодинамики, определённые стандартным неинвазивным мониторингом, и не отличаются по риску развития клинически значимых осложнений.

<sup>26</sup> Рассчитано на 34 пациента, в одном протоколе отсутствовали данные об интраоперационных осложнениях

Немаловажное значение в операционной сессии занимает время, затраченное на выполнение анестезиологических манипуляций. Анализ показал статистически значимо меньшее количество времени, затраченное на выполнение КСЭА. Медиана (Q1; Q3) продолжительности манипуляции составила 10 (10; 10) мин., при этом максимальный размах был небольшой – от 5 до 20 мин.

Представляется логичным, что выполнение двух последовательных процедур – периферического блока с последующей индукцией или СМА, занимает больше времени. На выполнение двух манипуляций в группе сочетанной анестезии было потрачено от 10 до 40 минут, при этом индукция в анестезию и интубация трахеи во всех, кроме одного, случаях составила 5 мин., остальное время пришлось на выполнение продлённого периферического блока, в среднем 10 (7; 15) мин.

В группе комбинированной регионарной анестезии средняя продолжительность манипуляций была одинаковой: медиана (Q1; Q3) времени выполнения СМА или обычного, без установки катетера, периферического блока составила 5 (5; 10) мин. При этом общее время на выполнение анестезии в 1-ой и 3-ей группе статистически значимо не отличалось, его медиана составила 15 мин., с интерквартильным размахом в группе сочетанной анестезии от 13 до 20 мин., в группе СМА-ПБ – от 10 до 20 мин. Данные представлены на рисунке 7.11.

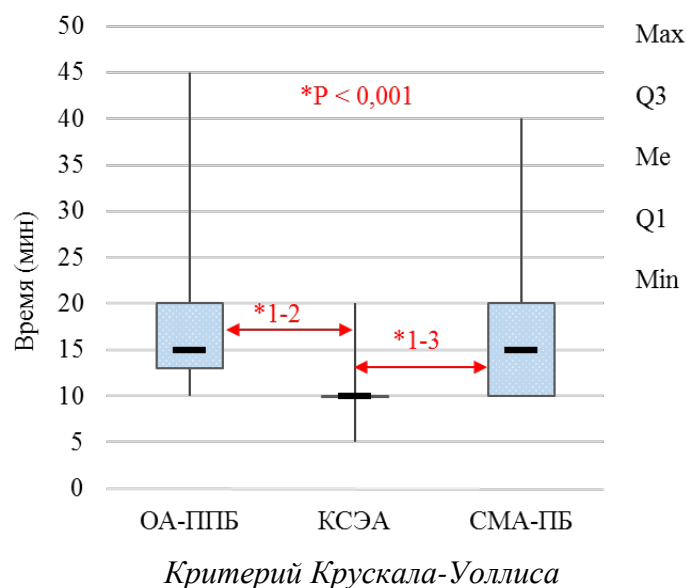


Рисунок 7.11 – Длительность манипуляций

Несмотря на то, что временные затраты на выполнение процедур статистически значимо различались между группами, с организационной точки зрения разница в 5 минут между средним временем выполнения одной или двух последовательных манипуляций не имеет такого важного значения по сравнению с клиническими преимуществами, которые обеспечивает любой вид регионарной блокады как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

### 7.3.2 Оценка безопасности ближайшего послеоперационного периода

Показатели стандартного неинвазивного мониторинга гемодинамики в течение ближайшего послеоперационного периода за время наблюдения в ПИТ представлены в таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Показатели гемодинамики в ближайшем послеоперационном периоде (выборка 3П)

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
Среднее АД min*	83 (77; 88)	60 (60; 70)	77 (73; 83)	< 0,001
Среднее АД max**	103 (11)	98 (13)	96 (12)	0,039
Среднее АД после операции**	100 (12)	85 (11)	85 (11)	< 0,001
Среднее АД через 6 часов**	89 (10)	87 (12)	87 (11)	0,747
Среднее АД на 1 сутки*	90 (83; 93)	90 (79; 95)	85 (80; 93)	0,829
ЧСС min*	56 (52; 62)	56 (50; 61)	58 (53; 65)	0,335
ЧСС max**	79 (12)	75 (10)	78 (11)	0,235
ЧСС после операции**	66 (12)	62 (8)	62 (8)	0,188
ЧСС через 6 часов**	75 (13)	67 (9)	72 (11)	0,012
ЧСС на 1 сутки**	69 (13)	69 (11)	72 (10)	0,538

\* Указана Me (Q1; Q3), критерий Крускала-Уоллиса

\*\* Указано среднее значение (СО), дисперсионный анализ

Сразу после операции среднее АД было статистически значимо ниже во 2-ой и 3-ей группах по сравнению с группой сочетанной анестезии, что связано с остаточным симпатическим блоком на фоне ЦНАБ, но находилось в пределах

нормальных физиологических значений во всех исследуемых группах. Однако уже через 6 часов после операции на фоне регрессии спинального блока среднее АД статистически значимо не отличалось между группами, также, как и на 1 сутки после операции.

Минимальный уровень АД в течение ближайшего послеоперационного периода был определён в пределах от 50 до 97 мм рт. ст. Его наименьшее значение было зарегистрировано во 2-ой группе, где он статистически и клинически значимо отличался от минимальных средних АД в 1-ой и 3-ей группах. Минимальное среднее АД в группе КСЭА на фоне продлённой эпидуральной анестезии было ниже физиологической нормы по сравнению с другими группами исследования. Однако количество эпизодов гипотонии статистически значимо не отличалось между группами сравнения, общая частота которой составила 9% (9/100; 95% ДИ от 4,2% до 16,4%). При этом терапия вазопрессорами не потребовалась ни одному пациенту. Все эпизоды гипотонии были кратковременными, купировались при увеличении скорости волемической нагрузки, либо самостоятельно.

Максимальный уровень АД колебался в пределах от 73 до 127 мм рт.ст., его наибольшее значение зарегистрировано в группе сочетанной анестезии, где он статистически значимо отличался от показателя в 3-ей группе. Однако разница в 5 мм рт.ст., тем более находящаяся в пределах физиологических значений, не представляет какого-либо клинического интереса. В целом частота эпизодов гипертензии статистически значимо не отличалась между группами, ее частота в общей популяции составила 6% (6 из 100; 95% ДИ от 2,2% до 12,6%).

ЧСС была в пределах нормальных значений у большинства пациентов в течение ближайшего послеоперационного периода и статистически значимо отличалась только через 6 часов после операции в группе КСЭА по сравнению с группой сочетанной анестезии, однако никакого клинического значения эта разница не имеет.

Тем не менее, наиболее распространённым осложнением в ближайшем послеоперационном периоде, также, как и во время операции, была брадикардия.



Частота эпизодов в общей популяции пациентов составила 43% (43 из 100; 95% ДИ 0,32 – 0,54) и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах. При этом терапия атропином потребовалась только 14% пациентов (6 из 43; 95% ДИ от 5% до 28%), у остальных больных брадикардия была гемодинамически незначимой и купировалась самостоятельно к 1 суткам после операции.

Послеоперационная тахикардия зарегистрирована всего у одного пациента в группе сочетанной анестезии и была связана с экстубацией трахеи.

Среди прочих осложнений, зарегистрированных в ближайшем послеоперационном периоде, можно отметить только преходящую олигоурию, которая зарегистрирована у 7% больных (7 из 100; 95% ДИ от 3% до 14%). Частота олигоурии статически значимо не отличалась в исследуемых группах, диурез был стимулирован небольшими дозами фуросемида от 5 до 20 мг. Данные о частоте послеоперационных осложнений представлены в таблице 7.9.

Таблица 7.9 – Структура послеоперационных осложнений

*Доля в % (абс. частота; 95% ДИ)*

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
Гипотония	6% (2/35; 0,007 – 0,192)	14% (5/35; 0,048 – 0,303)	6,6% (2/30; 0,08 – 0,221)	> 0,017* <i>Между:</i> 1-2 = 0,428 1-3 = 1,0 2-3 = 0,437
Гипертензия	9% (3/35; 0,018 – 0,231)	6% (2/35; 0,007 – 0,192)	3% (1/30; 0 – 0,116)	> 0,017* <i>Между:</i> 1-2 = 1,0 1-3 = 0,618 2-3 = 1,0
Брадикардия	46% (16/35; 0,26 – 0,65)	46% (16/35; 0,26 – 0,65)	37% (11/30; 0,2 – 0,56)	0,704**
Потребность в атропине	13% (2/16; 0,016 – 0,383)	25% (4/16; 0,073 – 0,524)	0% (0/11; 0 – 0,285)	> 0,017* <i>Между:</i> 1-2 = 0,654 1-3 = 0,123 2-3 = 0,499
Тахикардия	3% (1/35; 0,001 – 0,149)	0% (0/35; 0 – 0,1)	0% (0/30; 0 – 0,116)	> 0,025* <i>Между:</i> 1-2 = 1,0 1-3 = 1,0

## Продолжение таблицы 7.9

Доля в % (абс. частота; 95% ДИ)

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
Олигоурия	11% (4/35; 0,032 – 0,267)	6% (2/35; 0,007 – 0,192)	3% (1/30; 0 – 0,116)	> 0,017* Между: 1-2 = 0,673 1-3 = 0,363 2-3 = 1,0

\*Точный критерий Фишера, поправка Бонферрони; \*\* Критерий  $\chi^2$ 

Таким образом, вид анестезии непосредственно влияет на показатели гемодинамики в ближайшем послеоперационном периоде, но не сопровождается клинически значимыми изменениями гемодинамического профиля. При этом сочетанная и комбинированные виды регионарной анестезии продемонстрировали равноценный риск развития послеоперационных осложнений.

### 7.3.3 Объем кровопотери и потребность в геотрансфузии

Объем наружной периоперационной кровопотери статистически и клинически значимо не отличался в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 7.10.

Таблица 7.10 – Структура и объем наружной кровопотери (выборка 3П)

Me (Q1; Q3), критерий Крускала-Уоллиса

Кровопотеря	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
Интраоперационная	300 (200; 500)	300 (200; 500)	225 (150; 340)	0,104
Дренажная	200 (150; 300)	200 (150;390)	200 (150; 350)	0,648
Общая	550 (400; 700)	550 (400; 700)	475 (350; 640)	0,53

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне консервативного гемостаза ТК вид анестезии никак не влияет на объем кровопотери. Более того, общий объем наружной периоперационной кровопотери был небольшим, в среднем составлял около 10% ОЦК и у большинства больных не превышал 15%

ОЦК за сутки. Соответственно ни одному больному не потребовалось переливание крови.

Таким образом, данные проспективного исследования соотносятся с результатами ретроспективного анализа и подтверждают предположение о том, что кровосберегающий эффект регионарной анестезии, в частности КСЭА, нивелируется на фоне фармакологического гемостаза транексамовой кислотой.

#### **7.3.4 Структура волемического возмещения и общий гидробаланс**

Потребность в инфузионных средах, скорость диуреза во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде представлена в таблице 7.11.

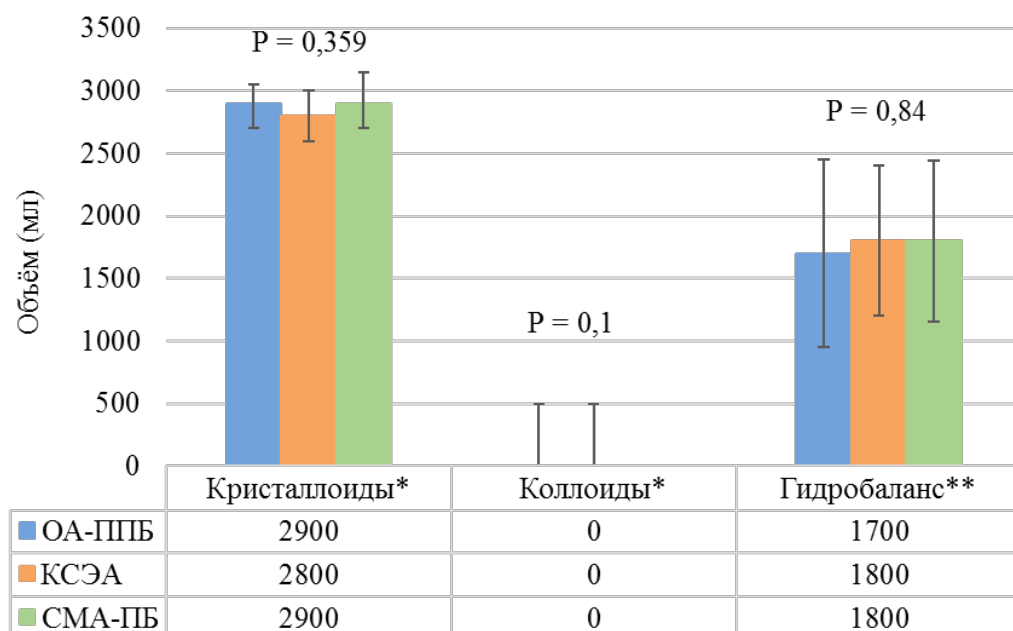
Таблица 7.11 – Структура инфузионной терапии и диурез за операционные сутки

*Me (Q1; Q3), критерий Крускала-Уоллиса*

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
В операционной				
Кристаллоиды (мл)	1600 (1500; 1600)	1600 (1500; 1600)	1600 (1600; 1600)	0,579
Коллоиды (мл)	0 (0; 500)	0 (0; 500)	0 (0; 0)	0,185
Диурез (мл/час)	94 (55; 166)	93 (61; 125)	126 (74; 171)	0,277
В ближайшем послеоперационном периоде				
Кристаллоиды (мл)	1200 (1100; 1300)	1200 (1000; 1300)	1200 (1100; 1300)	0,457
Диурез (мл)	1150 (700; 1300)	1100 (950; 1400)	1000 (750; 1350)	0,464

Потребность в инфузионных средах статистически значимо не отличалась в исследуемых группах как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде. В отличие от данных полученных в ретроспективном анализе потребность в коллоидных растворах в группах, где использовалась ЦНАБ, была не больше, чем в группе сочетанной анестезии. Это может быть обусловлено двумя причинами. Во-первых, небольшим объемом кровопотери, а во-вторых, вошедшей в рутинную практику, ограничительной инфузионной стратегией наряду с более широким применением вазопрессоров, позволяющих поддерживать

адекватную гемодинамику без дополнительной волемической нагрузки коллоидными растворами. Суточная структура инфузионной терапии и общий гидробаланс продемонстрированы на рисунке 7.12.



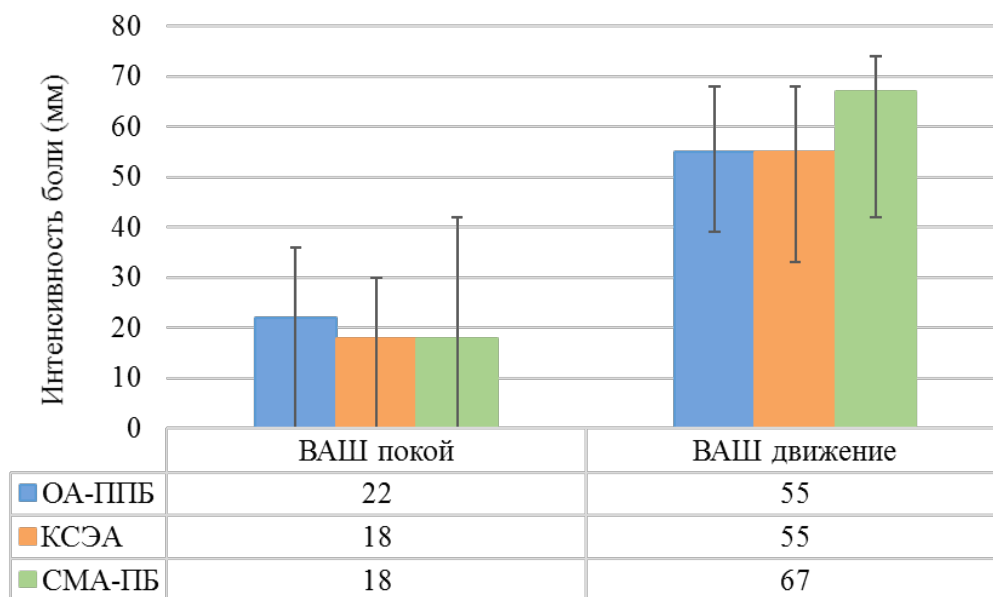
\*Критерий Крускала-Уоллиса; \*\*Дисперсионный анализ

Рисунок 7.12 – Структура волемического возмещения и общий гидробаланс

Таким образом, вид анестезиологической защиты не влияет на потребность в инфузионных средах и структуру волемического возмещения при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава.

### 7.3.5 Оценка эффективности послеоперационного обезболивания и психоэмоционального статуса пациентов

Исходный уровень боли, определённый по ВАШ в движении и покое перед операцией, статистически значимо не отличался в исследуемых группах. Фоновый уровень боли в покое можно охарактеризовать как слабый, в то время как движения доставляли пациентам боль средней и сильной интенсивности. Данные продемонстрированы на рисунке 7.13.



*Критерий Крускала-Уоллиса*

Рисунок 7.13 – Интенсивность болевого синдрома перед операцией

Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов имели хронический болевой синдром, длительность которого составляла от одного года до десяти и более лет. Именно болевой синдром был основной мотивацией, приведшей больных на операционный стол.

Наличие хронического болевого синдрома не могло не отразиться на психоэмоциональном состоянии больных. Около трети пациентов – 27% (26 из 96<sup>27</sup>, 95% ДИ от 17% до 37%) имели субклинический уровень тревоги по шкале HADS, а 16% (15 из 96, 95% ДИ от 9% до 24,5%) – клинически выраженную тревогу. Наличие субклинического и клинического уровня депрессии зарегистрировано у 29% больных (28 из 98<sup>28</sup>, 95% ДИ от 20% до 38,6%). По доле пациентов со значимым (субклинический и клинический – более 7 баллов по HADS) уровнем тревоги и депрессии группы статистически значимо не отличались между собой. Также не было найдено статистической разницы в балльной оценке по шкале HADS. Данные представлены в таблице 7.12 и проиллюстрированы на рисунке 7.14.

<sup>27</sup> У 4 пациентов данные о тревоге в опроснике HADS заполнены некорректно

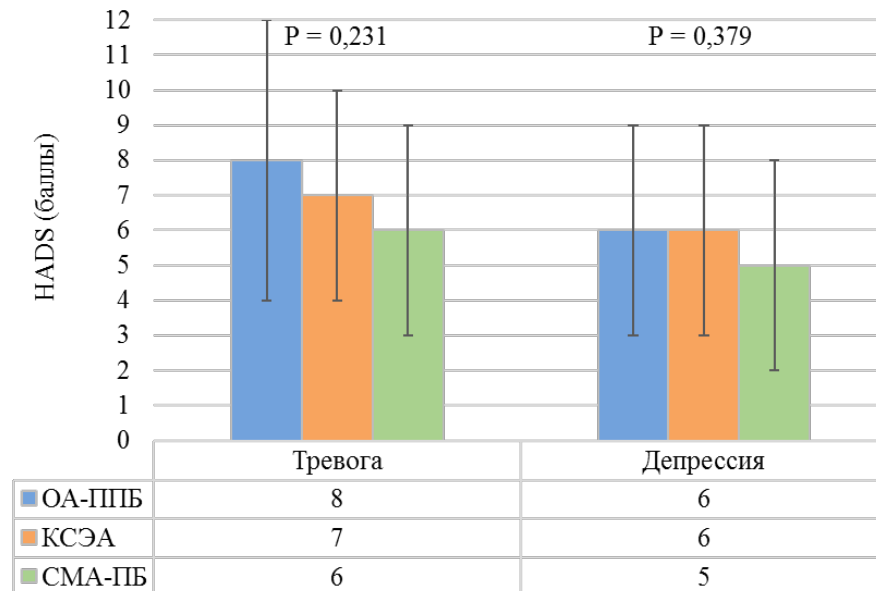
<sup>28</sup> У 2 пациентов данные о депрессии в опроснике HADS заполнены некорректно

Таблица 7.12 – Предоперационный уровень тревоги и депрессии по шкале HADS

Абс.кол-во пациентов (доля, 95% ДИ),

критерий  $\chi^2$ 

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	Р
Уровень тревоги				
Норма	17 (0,52; 0,31 – 0,72)	18 (0,53; 0,33 – 0,73)	20 (0,69; 0,49 – 0,89)	0,138
Субклинический	7 (0,21; 0,09 – 0,389)	12 (0,35; 0,16 – 0,54)	7 (0,24; 0,1 – 0,435)	
Тревога	9 (0,27; 0,13 – 0,455)	4 (0,12; 0,03 – 0,27)	2 (0,07; 0,008 – 0,23)	
Уровень депрессии				
Норма	25 (0,71; 0,54 – 0,89)	23 (0,68; 0,49 – 0,86)	22 (0,76; 0,6 – 0,92)	0,772 <i>Между нормой и клинически значимым уровнем</i>
Субклинический	8 (0,23; 0,104 – 0,4)	8 (0,23; 0,11 – 0,412)	5 (0,17; 0,06 – 0,36)	
Депрессия	2 (0,06; 0,007 – 0,19)	3 (0,09; 0,02 – 0,237)	2 (0,07; 0,008 – 0,23)	



Дисперсионный анализ

Рисунок 7.14 – HADS перед операцией

Сразу после операции уровень боли по шкале ВАШ был статистически значимо выше в группе сочетанной анестезии по сравнению с группами

комбинированной регионарной анестезии, между которыми статистически значимых отличий не найдено. Интенсивность болевого синдрома находилась в пределах от 0 до 100 мм, при этом медиана (Q1; Q3) уровня боли зарегистрирована только в группе сочетанной анестезии и составляла в покое 0 (0; 17) мм, в движении – 7 (0; 27) мм. В группах комбинированной регионарной анестезии этот показатель в то время был равен 0 (0; 0).

Это обусловлено эффективным спинальным блоком, регрессии которого на конец операции не наблюдалось у подавляющего большинства пациентов в группах, где компонентом анестезии была ЦНАБ. На этом этапе медиана (Q1; Q3) моторного блока по шкале Bromage составила в группе сочетанной анестезии 3 (2; 3) балла. Она статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличалась от групп КСЭА и СМА-ПБ и была равна 4 (3; 4) баллам.

Представляется важным отметить, что, несмотря на статистические различия, во всех группах уровень боли сразу после операции можно оценить, как слабый, а остаточный анальгетический эффект регионарных методов анестезии, как отличный. В этой связи обнаруженные различия с клинической точки зрения не представляют особого интереса, так как эффективный контроль над болью был достигнут во всех исследуемых группах.

Данные об интенсивности болевого синдрома через 6 часов после операции и на 1 сутки представлены в таблице 7.13.

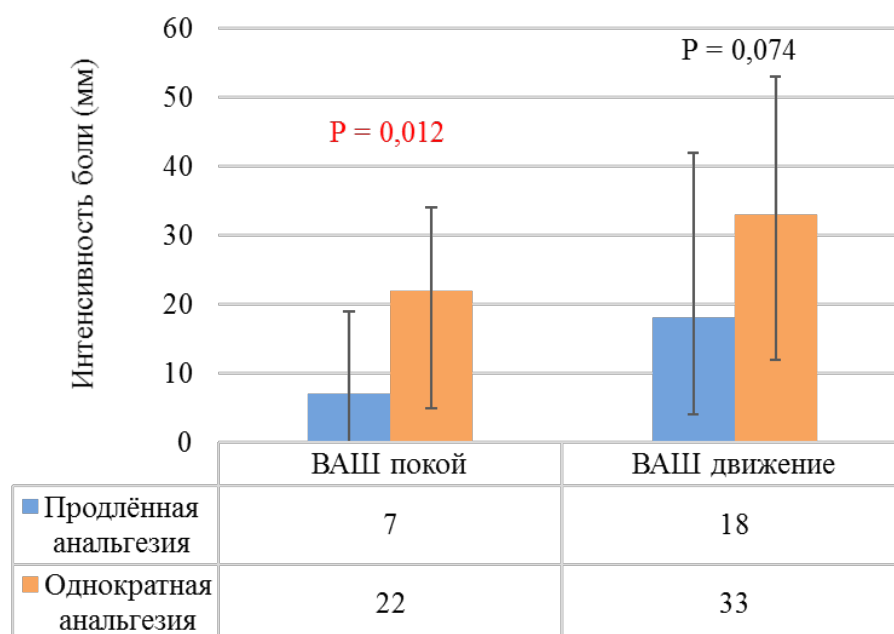
Таблица 7.13 – Оценка боли по ВАШ в ближайшем послеоперационном периоде

*Me (Q1; Q3), критерий Крускала-Уоллиса*

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
	Через 6 часов после операции			
ВАШ покой	8 (0; 18)	7 (0; 25)	22 (5; 34)	0,043
ВАШ движение	19 (1; 43)	17 (4; 38)	33 (12; 53)	0,163
	На 1 сутки после операции			
ВАШ покой	6 (0; 20)	10 (0; 20)	16 (7; 25)	0,082
ВАШ движение	20 (8; 42)	18 (10; 31)	33 (19; 52)	0,038

Через 6 часов после операции болевой синдром в покое был в большей степени выражен в группе СМА-ПБ, где периферическая блокада выполнялась однократно только перед операцией. Это связано как с частичной регрессией спинальной анестезии, так и с частичной регрессией периферического блока. Действительно, медиана (Q1; Q3) уровня моторной блокады на этом этапе во всех группах составила 2 (1; 3) балла по шкале Bromage и статистически значимо не отличалась между ними ( $p = 0,692$ ).

Несмотря на то, что первичный анализ показал наличие статистической разницы по шкале ВАШ в покое, последующие множественные сравнения не обнаружили различий между группами. Увеличив статистическую мощность критерия путём преобразования данных, можно подтвердить лучшую эффективность продленных методов регионарной анальгезии по сравнению с однократной периферической блокадой. В объединённой группе КСЭА и ОА-ППБ интенсивность боли в покое была статистически и клинически значимо меньше по сравнению с группой СМА-ПБ. Данные представлены на рисунке 7.15.



*Критерий Манна-Уитни*

Рисунок 7.15 – Интенсивность боли через 6 часов после операции

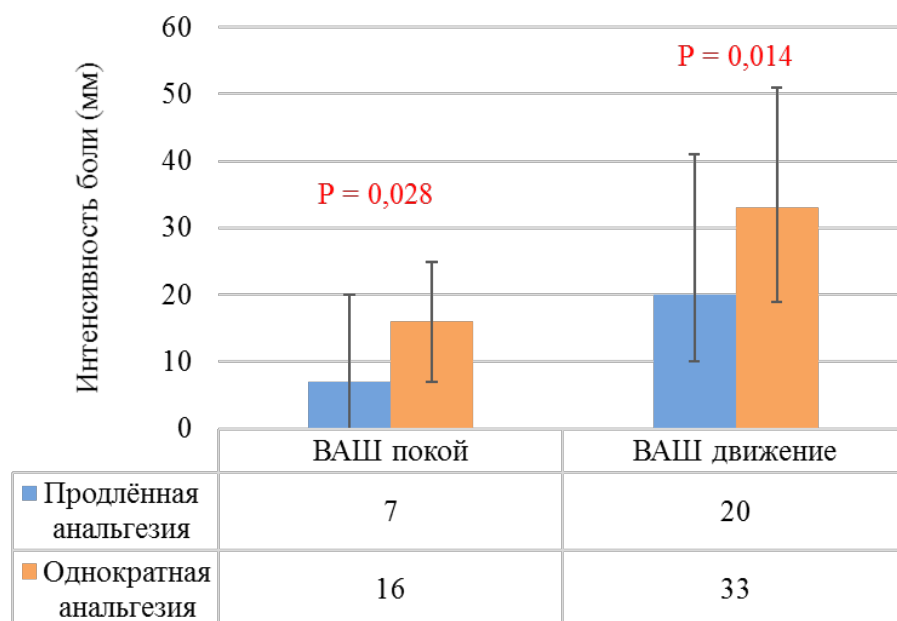


В целом качество послеоперационной анальгезии на этом этапе можно оценить хорошим во всех группах: у большинства пациентов уровень боли в покое не превышал 3 баллов по ВАШ, в движении – 4 баллов.

На 1 сутки после операции уровень боли был также ниже в группах с продленной регионарной анальгезией по сравнению с пациентами из группы СМА-ПБ. К этому времени у большинства пациентов в группе СМА-ПБ отмечена полная регрессия моторной блокады, уровень которой по шкале Bromage составил 0 (0; 2) баллов и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличался от таковой в группе сочетанной анестезии – 2 (1; 3). Во 2-ой группе на фоне продлённой эпидуральной анальгезии наблюдался умеренный моторный блок – 2 (1; 2) балла, который статистически значимо не отличался от других групп. Таким образом, степень моторной блокады была наибольшая в 1-ой группе на фоне продлённой анальгезии бедренного нерва, либо илиофасциального блока, умеренной – в группе КСЭА и практически отсутствовала в группе СМА-ПБ.

Представляется логичным, что на фоне движений интенсивность боли в 3-ей группе была больше и статистически значимо отличалась от уровня боли у пациентов в группе сочетанной анестезии.

Увеличив статистическую мощность критерия путём объединения групп, можно показать, что продленные методы регионарной анальгезии, такие как ПЭА или пролонгированный периферический блок, обладают преимуществом в отношении контроля над болью как в покое, так и в движении, по сравнению с однократной методикой центральной или периферической нейроаксиальной блокады. Данные представлены на рисунке 7.16.



*Критерий Манна-Уитни*

Рисунок 7.16 – Интенсивность боли на 1 сутки после операции

Следует отметить, что несмотря на различия, во всех группах был достигнут хороший уровень анальгезии на 1 сутки после операции: интенсивность боли у большинства пациентов не превышала 3 баллов по ВАШ в покое и 4 баллов в движении.

Тем не менее, чтобы обеспечить хороший уровень анальгезии в группе СМА-ПБ потребовалась большая доза и частота введения наркотического анальгетика по сравнению с группами, где использовались продлённые методы анальгезии. Введение опиоидов стало необходимостью у 80% пациентов в группе СМА-ПБ (24/30, 95% ДИ от 0,66 до 0,94), 57% больных – в группе КСЭА (20/35, 95% ДИ от 0,38 до 0,76) и только 54% – в группе ОА-ППБ (19/35, 95% ДИ от 0,35 до 0,74). При этом статистически значимо группы сравнения не отличались по частоте использования наркотических анальгетиков ( $p = 0,068$ ). Однако при увеличении статистической мощности и сравнении объединённой группы продлённых регионарных методов (КСЭА + ОА-ППБ) с группой однократной блокады СМА-ПБ различия становятся статистически значимыми (точный критерий Фишера:  $p=0,025$ ). Действительно в объединённой группе потребность в наркотическом

анальгетике возникла немногим больше, чем у половины пациентов – 56% (39/70, 95% ДИ от 0,43 до 0,69) против 80% в группе СМА-ПБ.

Суточная доза опиоидных анальгетиков также статистически значимо отличалась между группами ( $p = 0,049$ ). В пересчёте на морфин в группе сочетанной анестезии и КСЭА медиана (Q1; Q3) потребности составила 2,7 (0; 5,3) мг анальгетика против 4 (2,7; 8,7) мг в группе СМА-ПБ. Однако последующая процедура множественных сравнений не показала статистической разницы между группами. Увеличив статистическую мощность укрупнением групп, преимущество пролонгированной анальгезии становится очевидным по сравнению с однократной ПБ в отношении суточного расхода наркотического анальгетика. Данные представлены на рисунке 7.17.

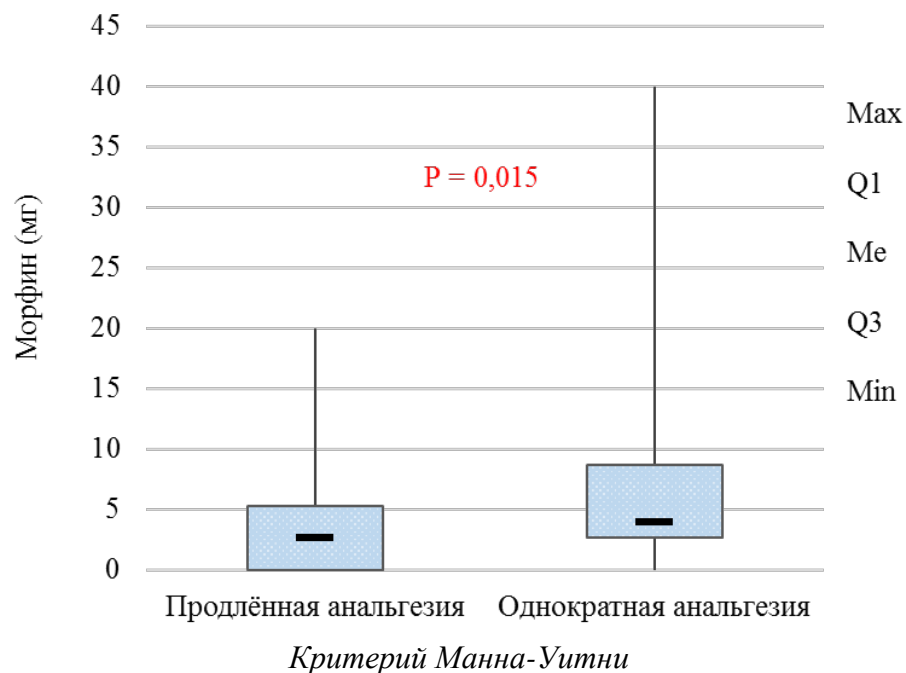


Рисунок 7.17 – Суточный расход наркотического анальгетика

Таким образом, регионарные методы обезболивания обеспечивают адекватный контроль над болью в ближайшем послеоперационном периоде, при этом продлённые методы анальгезии обладают преимуществом над однократной нейроаксиальной блокадой как в отношении анальгетического эффекта, так и в

отношении расхода наркотических препаратов и минимизируют потенциальные риски от их применения.

Психоэмоциональное состояние пациентов существенно улучшилось после операции во всех исследуемых группах. В общей популяции пациентов отмечено статистически и клинически значимое снижение уровня тревоги и депрессии. Общий уровень тревоги (субклинический и клинический уровень по HADS) снизился более чем в 2 раза с 43% (41/96, 95% ДИ 0,32 – 0,54) перед операцией до 21% (20/94, 95% ДИ 0,135 – 0,309) на 7 сутки после операции ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с клинически значимой депрессией (более 7 баллов по HADS) сократилась с исходных 29% (28/98, 95% ДИ 0,20 – 0,39) до 19% (18/94, 95% ДИ 0,118 – 0,286) в послеоперационном периоде ( $p = 0,02$ ).

По доле больных со значимым уровнем тревоги и депрессии (более 7 баллов по HADS) статистически значимых межгрупповых отличий не найдено. Данные представлены в таблице 7.14.

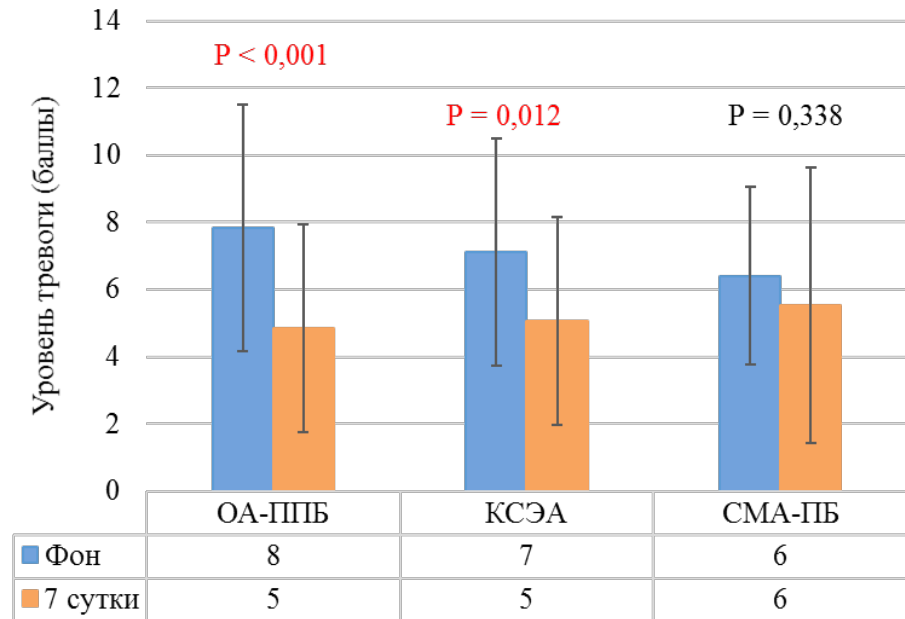
Таблица 7.14 – Психоэмоциональный статус пациентов по шкале HADS на 7 сутки после операции

*Абс. кол-во пациентов (доля, 95% ДИ), критерий  $\chi^2$*

Критерий	ОА-ППБ (n=35)	КСЭА (n=35)	СМА-ПБ (n=30)	P
	Уровень тревоги			
Норма	26 (0,84; 0,66 – 0,945)	26 (0,74; 0,57 – 0,875)	22 (0,79; 0,59 – 0,917)	0,637 <i>Между нормой и клинически значимым уровнем</i>
Субклинический	4 (0,13; 0,36 – 0,298)	8 (0,23; 0,1 – 0,4)	3 (0,11; 0,023 – 0,28)	
Тревога	1 (0,03; 0 – 0,167)	1 (0,03; 0 – 0,149)	3 (0,11; 0,023 – 0,28)	
	Уровень депрессии			
Норма	25 (0,81; 0,63 – 0,925)	29 (0,83; 0,66 – 0,93)	22 (0,79; 0,59 – 0,917)	0,911 <i>Между нормой и клинически значимым уровнем</i>
Субклинический	5 (0,16; 0,55 – 0,337)	5 (0,14; 0,048 – 0,3)	2 (0,07; 0,01 – 0,235)	
Депрессия	1 (0,03; 0 – 0,167)	1 (0,03; 0 – 0,149)	4 (0,14; 0,04 – 0,327)	

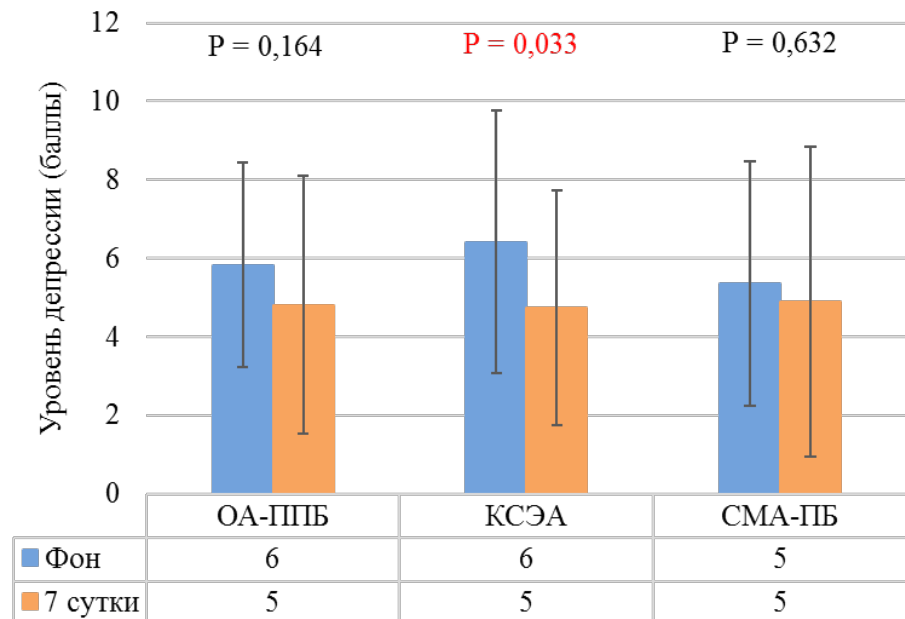
Уровень тревоги и депрессии, определённый по количественной бальной оценке, также статистически значимо не отличался в исследуемых группах. У подавляющего большинства пациентов 79% (74/94, 95% ДИ 0,69 – 0,865) уровень тревоги был в пределах нормы, его среднее значение (СО) по шкале HADS составило в группе ОА-ППБ и КСЭА 5 (3) баллов, в группе СМА-ПБ – 6 (4) балла ( $p = 0,728$ ). Нормальный психологический статус без проявлений депрессии в общей популяции продемонстрировал 81% (76/94, 95% ДИ 0,714 - 0,882) пациентов, со средней оценкой (СО) по шкале HADS 5 (3) балла во всех исследуемых группах ( $p = 0,985$ ).

Представляет интерес динамика снижения уровня тревоги и депрессии, которая напрямую зависела от вида анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания. Обнаружено, что в группах с продлёнными методами анальгезии (ОА-ППБ и КСЭА) регрессия тревоги была статистически значимой в отличие от группы СМА-ПБ, где снижение тревоги имело клиническую, но не статистическую значимость. Более устойчивый уровень депрессии статистически значимо снижался только в группе КСЭА, демонстрируя преимущество этой методики не только в отношении обезболивания, но и в плане обеспечения психоэмоционального комфорта пациентов в послеоперационном периоде. Данные представлены на рисунках 7.18 и 7.19.



*Дисперсионный анализ*

Рисунок 7.18 – Тревога по шкале HADS



*Дисперсионный анализ*

Рисунок 7.19 – Депрессия по шкале HADS

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что регионарная анестезия, как компонент анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания, является эффективным и безопасным методом обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Общая анестезия в сочетании с продлённым периферическим блоком, КСЭА и СМА в комбинации с однократной периферической блокадой не влияют на объём периоперационной кровопотери на фоне рутинного применения транексамовой кислоты, не отражаются на потребности в инфузионных средах и структуре волемиического возмещения как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

Продлённые методы регионарной анальгезии имеют преимущество перед однократной периферической блокадой в отношении контроля над болью после операции, снижают расход наркотических анальгетиков и минимизируют потенциальные риски, связанные с их использованием. Продлённое регионарное обезболивание по сравнению с однократной периферической блокадой обеспечивает наилучшую степень эмоционального комфорта для пациентов в течение всего послеоперационного периода, существенно снижая уровень тревоги, а ПЭА сопровождается значимым снижением клинических проявлений депрессии, демонстрируя оптимальный для больных профиль психоэмоционального статуса.

Клинические преимущества регионарной анестезии в целом и продлённых методов в частности представляются более важными по сравнению с временными затратами на их выполнение.

#### **7.4 Обсуждение результатов**

Ретроспективный анализ рутинной анестезиологической практики за последние 5 лет и выполненное в течение 2014-2015 годов проспективное исследование позволяют сделать несколько обобщающих выводов и вынести ряд заключительных положений.

С точки зрения безопасности анестезия общая, регионарная, сочетанная и комбинированные регионарные методы обезболивания продемонстрировали сравнимый риск развития летальных и критических осложнений. В большинстве представленных исследований частота критических осложнений равнялась нулю, за исключением гемодинамически значимых аритмий у пожилых пациентов с

кардиальным риском, частота развития которых не отличалась в группе ТВА с ИВЛ и КСЭА. Таким образом, общий риск развития критических осложнений по всей исследуемой популяции пациентов составил 0,8% с 95% ДИ от 0,1% до 3% (2 случая на 237 пациентов).

Наибольшая частота некритических осложнений пришлась на долю гемодинамических нарушений. Гипертензия встречалась преимущественно при общей анестезии, при этом интраоперационная гипертензия является характерной особенностью ТВА с использованием кетамина, в то время как послеоперационное повышение АД ассоциировано с экстубацией трахеи и носит кратковременный характер. Гипотония в большей мере присуща регионарным методам, особенно центральной нейроаксиальной блокаде. Однако в подавляющем большинстве случаев среднее АД не выходит за пределы физиологической нормы на фоне своевременной терапии вазопрессорами, а частота гемодинамически значимой гипотонии, не связанной с эффектами НАБ, не различается между общей и регионарными методами анестезии.

Более серьёзную опасность для ортопедических пациентов представляет брадикардия, которая имела наибольшую частоту развития при всех видах анестезиологической защиты, на её долю в общей популяции пациентов пришлась пятая часть – 19,8% (95% ДИ от 15% до 25,5%) интраоперационных и 19% (95% ДИ от 14,2% до 24,6%) послеоперационных осложнений (47 и 45 случаев на 237 наблюдений соответственно). При этом более чем половине пациентов потребовалась терапия атропином, эффективность которой не всегда была очевидной. Выглядит логичным предположение, что у части пациентов ортопедического профиля имеется бессимптомный, ввиду ограниченной физической подвижности, СССУ, диагностировать который на догоспитальном этапе не всегда возможно. В этой связи представляется целесообразным рекомендовать для пожилых пациентов с кардиальным риском, как наиболее уязвимой категории больных, включить в предоперационное обследование



холтеровское мониторирование. В любом случае, вопрос о СССУ у пациентов ортопедического профиля требует дополнительного изучения.

Таким образом, изучив структуру и частоту периоперационных осложнений можно сделать заключение, что общая, сочетанная и регионарная анестезия являются безопасными методами обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Оценив эффективность различных видов анестезиологической защиты можно сделать вывод об эквивалентности анальгетического эффекта кетамина в структуре ТВА с ИВЛ с анальгетическим компонентом регионарных методов обезболивания в составе сочетанной анестезии, при этом использование периферической блокады ассоциировано со снижением расхода анестетиков, как пропофола, так и кетамина. Следует особо отметить, что данные ретроспективного анализа хорошо согласуются с данными проспективного исследования в отношении длительности остаточной анальгезии, которая составляет примерно 6 часов как после ТВА с кетамином, так и после сочетанной анестезии, где основным анальгетическим компонентом выступала регионарная блокада, а медикаментозный сон поддерживался внутривенным введением пропофола или ингаляционным – севофлурана. Учитывая известные неблагоприятные эффекты кетамина, как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде, можно отказаться от его использования, в том числе и от субанальгетических доз, используя альтернативный метод периферической блокады в сочетании с общей анестезией.

Таким образом, сочетанная анестезия наравне с изолированной ЦНАБ или комбинированными регионарными методами обезболивания представляются наиболее оптимальными для обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Изучив влияние вида анестезиологической защиты на течение послеоперационного периода и психоэмоциональный статус пациентов, становится очевидным преимущество регионарных методов, которые позволяют не

только эффективно обезболить больных после операции, но также снизить потребность в наркотических анальгетиках и минимизировать возможные риски от их применения.

В этой связи представляется важным руководствоваться концепцией мультимодального обезболивания, последовательно применяя различные медикаментозные средства в сочетании с методами регионарной анальгезии. Бессистемное применение НПВП и промедола связано, при прочих равных условиях, с большим расходом наркотического анальгетика. Например, в пересчёте на морфин у пациентов с кардиальным риском, где мультимодальный подход не был строго регламентирован в рутинной практике, расход опиоидного анальгетика составил 5,9 (3,1) мг в группе ТВА и 7,3 (3,1) мг в группе КСЭА. В то же время результаты проспективного исследования с чётким соблюдением схемы послеоперационного обезболивания в рамках мультимодальной концепции, продемонстрировали меньший расход наркотического анальгетика: 2,7 (0; 5,3) мг в группе сочетанной анестезии и КСЭА, и 4 (2,7; 8,7) мг в группе СМА-ПБ.

Особым потенциалом среди регионарных видов обезболивания обладают продлённые методики, которые позволяют последовательно обеспечить блокаду ноцицептивной импульсации из зоны операции, достигнуть адекватного уровня послеоперационной анальгезии, сократить расход наркотических анальгетиков и обеспечить оптимальный психоэмоциональный комфорт пациентам в течение всего послеоперационного периода.

Отдельно следует упомянуть о кровосберегающем эффекте регионарных видов анестезии, в частности, о центральной нейроаксиальной блокаде. Проанализировав объём периоперационной кровопотери и потребность в переливании донорской крови, можно сделать вывод о том, что вид анестезиологической защиты не влияет на объём кровопотери в условиях консервативного гемостаза транексамовой кислотой. В данном случае метод фармакологического гемостаза превосходит по своей эффективности

анестезиологические методы контроля над кровопотерей, что было продемонстрировано в выборке пациентов с кардиальным риском.

В этой связи целесообразно отметить, что использование ограничительной инфузионной стратегии в сочетании со своевременным применением вазопрессоров позволяет уменьшить волевическую нагрузку при ЦНАБ, что особенно важно для пожилых пациентов с ограниченными функциональными резервами.

### **Резюме**

Анестезиологическая защита с использованием регионарных методов обезболивания как основного компонента анестезии и послеоперационной анальгезии является эффективным и безопасным способом обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Регионарные методы обезболивания обладают преимуществом по сравнению с общей анестезией в отношении течения послеоперационного периода, качества послеоперационной анальгезии и психоэмоционального статуса пациентов, при этом продлённые методики являются более эффективными по сравнению с однократной центральной или периферической нейроаксиальной блокадой.

В качестве иллюстрации изменения рутинной анестезиологической практики может служить динамика структуры анестезий ФГБУ УНИИТО им. В.Д. Чаклина за последние несколько лет, представленная на рисунке 7.20.

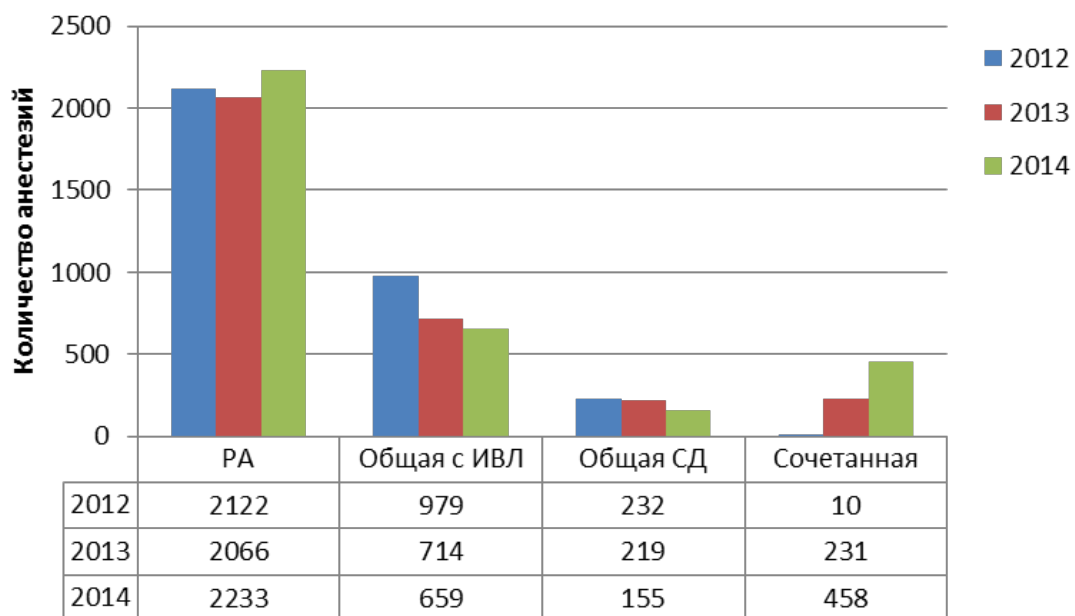


Рисунок 7.20 – Структура анестезий ФГБУ УНИИТО

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операции эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов являются одной из наиболее распространённых ортопедических процедур во всём мире, а потребность в них продолжает неуклонно расти.

Эти вмешательства имеют ряд особенностей, определяющих риск развития ближайших и отсроченных осложнений, что диктует повышенные требования к обеспечению безопасности периоперационного периода. Факторы риска могут быть связаны непосредственно с операцией, пациентом или этиологией основного заболевания.

Хирургической особенностью этих операций является костное кровотечение, в то же время в послеоперационном периоде доминируют тромбоэмболические осложнения. Среди клинических характеристик следует отметить наличие у большинства пациентов хронического болевого синдрома и связанных с ним психоэмоциональных расстройств. При этом популяция больных, подвергающихся эндопротезированию, отличается гетерогенностью демографической и этиологической структуры, а сами операции различаются объемом вмешательства и степенью травматичности.

Грамотно выстроенная тактика периоперационного сопровождения, адаптированная к потребностям конкретного пациента, может уменьшить риски, улучшить профиль безопасности и, в конечном итоге, результаты хирургического лечения. Основными направлениями в обеспечении безопасности периоперационного периода при операциях эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов на сегодняшний день являются:

- ✓ Медикаментозная профилактика ВТЭО
- ✓ Фармакологические методы уменьшения кровопотери
- ✓ Снижение травматичности хирургического вмешательства
- ✓ Оптимизация анестезиологической защиты
- ✓ Ранняя реабилитация

Несмотря на широкие возможности для совершенствования каждого направления в отдельности их тесная взаимосвязь может ограничивать эффективность той или иной методики. Одновременное использование препаратов, разнонаправленно влияющих на механизмы гемокоагуляции и фибринолиза, может повлиять на типичную реакцию системы гемостаза и непропорционально изменить вероятность развития как геморрагических осложнений, так и ВТЭО. Потенциальные возможности ТК в отношении уменьшения системной воспалительной реакции могут соперничать с дополнительным риском ТГВ на фоне увеличения её суточной дозы. Терапия новыми пероральными антикоагулянтами обязывает к соблюдению жёстких временных промежутков при использовании ПЭА, а эффективная анестезия бедренного нерва ограничивает попытки ранней активизации пациента из-за моторной блокады.

В этой связи представляется целесообразным реализовать комплексный подход к проблеме безопасности периоперационного периода, принимая во внимание возможности и взаимные ограничения каждого направления оптимально адаптировать их под особенности хирургического вмешательства и потребности пациента. Отсутствие подобной концепции стало мотивом для выполнения диссертационной работы.

**Цель работы** – обосновать тактику ведения периоперационного периода при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов с позиции фармакологического управления гемостазом, контроля над системным воспалением, оптимизации анестезиологической защиты и обеспечения психоэмоционального комфорта пациента.

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» в период с 2010 по 2015 год. **Объектом исследования** стали 750 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, которым была выполнена операция тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Исследование представлено ретроспективным анализом (396 пациентов), проспективной частью (354 пациента) и дополнена данными многоцентрового проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений», в котором институт принимал участие как один из центров в виде сравнительного анализа данных 1394 пациентов, полученных по выборке из УНИИТО с общероссийскими данными.

Используя современную методологию проведения исследований, мы оценили эффективность и безопасность ТК как средства консервативного гемостаза при операциях эндопротезирования, а также её противовоспалительный эффект при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе. Разработали новые схемы медикаментозной профилактики ВТЭО и оценили их эффективность и безопасность на фоне применения ТК. Изучили состояние системы гемостаза в условиях различных режимов дозирования ТК и разных схем профилактики ВТЭО. Мы проследили за профилактикой ВТЭО в стационаре и на амбулаторном этапе, определив степень соблюдения рекомендаций и оценили отсроченные исходы. Сравнили различные виды анестезиологической защиты с позиции безопасности периоперационного периода, адекватности послеоперационного обезболивания и психоэмоционального статуса пациентов и определили возможности общих и регионарных методов обезболивания для обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава.

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что консервативный гемостаз с использованием транексамовой кислоты является эффективным средством минимизации кровопотери при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Метод одинаково эффективен как при первичном стандартном эндопротезировании, так и при расширенных вмешательствах, и позволяет сократить общую наружную кровопотерю на треть (от 35% до 37,5%), а общую периоперационную кровопотерю с учётом скрытых потерь – от 25% до 44,6%. Это сопровождается существенным снижением

потребности в переливании донорской крови, уменьшением потенциального риска гемотрансфузионных осложнений и затрат на инфузионно-трансфузионную терапию.

Потребность в аллогенной трансфузии в общей популяции пациентов на фоне консервативного гемостаза ТК составляет всего лишь 6% (95% ДИ от 2,5% до 11,3%) при стандартном первичном эндопротезировании тазобедренного или коленного суставов и 16,2% (95% ДИ от 9,7% до 24,7%) в случаях расширенных реконструктивных вмешательств на тазобедренном суставе.

В случаях первичного стандартного эндопротезирования эффективность метода реализуется в основном за счёт уменьшения наружной кровопотери по дренажам и внутренней кровопотери в мягкие ткани в ближайшем послеоперационном периоде. В то время как при расширенных вмешательствах использование ТК уменьшает интраоперационную, дренажную, общую наружную и расчётную (по методу Nadler) кровопотерю. Вероятно, это связано как с фармакокинетикой препарата, так и со временем операции.

Полученные при сравнительном анализе различных режимов дозирования ТК данные позволяют заключить, что для эффективного уменьшения кровопотери достаточно дозы 15-20 мг/кг, введённой дважды: за 20-30 минут до операции и через 6 часов от момента первой инфузии. Дополнительное интраоперационное введение ТК, также, как и увеличение разовой или суточной дозы с целью минимизации кровопотери представляется нецелесообразным.

Общая оценка системы гемопоза на фоне консервативного гемостаза ТК продемонстрировала нормальный компенсаторный ответ на кровопотерю лёгкой и средней степени тяжести, быструю коррекцию постгеморрагической анемии без выраженного напряжения компенсаторных механизмов.

Анализ осложнений не показал явной причинно-следственной связи между зарегистрированными нежелательными последствиями и использованием ТК как в стандартной, так и в повышенной дозировке, что свидетельствует о безопасности метода консервативного гемостаза.



Результаты проспективного исследования различных вариантов профилактики ВТЭО показали, что предложенные схемы, последовательно сочетающие эноксапарин с новыми пероральными антикоагулянтами, являются эффективными и безопасными. Их эффективность сравнима с классической монотерапией эноксапарином, а риск геморрагических осложнений, в том числе в отношении скрытой послеоперационной кровопотери, минимален. При этом рутинное использование транексамовой кислоты, как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде, не сопровождается увеличением риска тромбосложнений и является безопасным средством консервативного гемостаза как в сочетании с классической терапией эноксапарином, так и с новыми схемами профилактики ВТЭО.

Результаты исследования позволяют утверждать, что риск бессимптомных тромбозов в ближайшем и в отсроченном послеоперационном периоде остаётся недооцененным и потенциально может ухудшить результаты хирургического лечения. В связи с этим представляется целесообразным проводить УЗИ-скрининг венозного русла нижних конечностей у пациентов с дополнительными факторами риска перед выпиской из стационара и через месяц после вмешательства, остальным пациентам – через месяц.

Принимая во внимание хорошую комплаентность, которую продемонстрировали пациенты в отношении рекомендованной профилактики ВТЭО с использованием новых пероральных антикоагулянтов, а также их преимущества в отношении способа введения, режима дозирования и отсутствия необходимости контролировать лабораторные показатели, представляется целесообразным рекомендовать ривароксабан и дабигатран для продолжения амбулаторной профилактики после выписки из стационара.

Полученные при изучении системы гемостаза лабораторные данные продемонстрировали динамику, соответствующую типичному ответу на операционную травму и костное кровотечение, характерное для крупных

ортопедических вмешательств. Степень выраженности этих изменений зависит от объёма оперативного вмешательства и степени периоперационной кровопотери.

Использование ТК для минимизации кровопотери отразилось умеренным замедлением фибринолитической активности в течение 1 суток после операции, однако никак не повлияло на дальнейшую лабораторную динамику показателей фибринолиза, что связано со снижением активной концентрации ТК в крови и полным ее выведением из организма к 3 суткам после операции. В сравнении со стандартной схемой консервативного гемостаза (20 мг/кг, дважды в течение операционных суток) дополнительное интраоперационное введение – 10 мг/кг/час – никак не отразилось на активности показателей фибринолиза в течение всего послеоперационного периода. Таким образом, использование ТК с целью консервативного гемостаза на фоне стандартной профилактики эноксапарином натрия не изменяет типичного ответа системы гемостаза на крупное ортопедическое вмешательство и не ассоциирует с дополнительным риском ВТЭО.

Результаты сравнительного анализа различных схем медикаментозной профилактики показали, что использование традиционной терапии эноксапарином, также, как и современных антикоагулянтов (дабигатран и ривароксабан) на фоне рутинного применения ТК, не влияют на типичный ответ системы гемостаза на операционную травму и кровопотерю, демонстрируя лабораторную картину, характерную для больших реконструктивных ортопедических вмешательств. Следовательно, использование представленных схем профилактики венозных тромбозов и периоперационной кровопотери не требует лабораторного контроля.

Полученные в ходе проспективного исследования данные подтвердили, что расширенные реконструктивные операции на тазобедренном суставе сопровождаются воспалительной реакцией, которая на фоне использования транексамовой кислоты носит преимущественно локальный характер, ограниченный зоной оперативного вмешательства. При этом интегральная оценка степени выраженности системной воспалительной реакции показала, что она соответствовала нормальному либо маргинальному уровню, характерному для

протективной воспалительной реакции в ответ на локальное повреждение в виде хирургической травмы. Последующее изучение противовоспалительных свойств ТК и сравнительный анализ различных режимов дозирования показал, что её дополнительное интраоперационное введение способствует лучшему ограничению зоны локального повреждения и сопровождается более быстрым регрессом системной воспалительной реакции по сравнению со стандартной схемой. Следовательно, использование высоких доз ТК целесообразно только с целью минимизации воспалительной реакции при расширенных реконструктивных вмешательствах.

Ретроспективный анализ рутинной анестезиологической практики за последние 5 лет и выполненное в течение двух лет (2014-2015) проспективное сравнительное исследование продемонстрировали следующие результаты.

С точки зрения безопасности общая, регионарная, сочетанная анестезия и комбинированные регионарные методы обезболивания имеют сравнимый риск развития летальных и критических осложнений. В нашем исследовании мы не зафиксировали ни одного случая развития критических осложнений, за исключением гемодинамически значимых аритмий у пожилых пациентов с кардиальным риском, частота развития которых не отличалась в группе ТВА с ИВЛ и КСЭА. Таким образом, общий риск развития критических осложнений по всей исследуемой популяции пациентов составил 0,8% с 95% ДИ от 0,1% до 3% (2 случая на 237 пациентов).

Наибольшая частота некритических осложнений пришлась на долю гемодинамических нарушений. Гипертензия встречалась преимущественно при общей анестезии, при этом интраоперационная гипертензия является характерной особенностью ТВА с использованием кетамина, в то время как послеоперационное повышение АД ассоциировано с экстубацией трахеи и носит кратковременный характер. Гипотония в большей мере присуща регионарным методам, особенно центральной нейроаксиальной блокаде. Однако в подавляющем большинстве случаев среднее АД не выходит за пределы физиологической нормы на фоне

своевременной терапии вазопрессорами, а частота гемодинамически значимой гипотонии, не связанной с эффектами НАБ не различалась между группами общей анестезии и регионарными методами обезболивания.

Более серьёзную опасность для ортопедических пациентов представляет брадикардия, которая имела наибольшую частоту развития при всех видах анестезиологической защиты. На её долю в общей популяции пациентов пришлась пятая часть осложнений: 19,8% (95% ДИ от 15% до 25,5%) интраоперационных и 19% (95% ДИ от 14,2% до 24,6%) послеоперационных (47 и 45 случаев на 237 наблюдений соответственно). При этом более чем половине пациентов потребовалась терапия атропином, эффективность которой не всегда была очевидной. Выглядит логичным предположение, что у части пациентов ортопедического профиля имеется бессимптомный СССУ, диагностировать который на догоспитальном этапе затруднительно, ввиду ограниченной физической подвижности пациентов. В этой связи представляется целесообразным рекомендовать для пожилых больных с кардиальным риском, как наиболее уязвимой категории, включить в предоперационное обследование холтеровское мониторирование. В любом случае, вопрос о СССУ у пациентов ортопедического профиля требует дополнительного изучения. В целом, изучив структуру и частоту периоперационных осложнений, можно заключить, что общая, сочетанная и регионарная анестезия являются безопасными методами обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Оценив эффективность различных видов анестезиологической защиты, можно сделать вывод об эквивалентности анальгетического эффекта кетамина в структуре ТВА с ИВЛ с анальгетическим компонентом регионарных методов обезболивания в составе сочетанной анестезии, при этом использование периферической блокады ассоциировано со снижением расхода анестетиков, как пропофола, так и кетамина. Следует особо отметить, что данные ретроспективного анализа хорошо согласуются с данными проспективного исследования в отношении длительности остаточной анальгезии, которая составляет примерно 6

часов как после ТВА с кетамином, так и после сочетанной анестезии, где основным анальгетическим компонентом выступала регионарная блокада, а медикаментозный сон поддерживался внутривенным введением пропофола или ингаляционным – севофлурана. Принимая во внимание известные неблагоприятные эффекты кетамина, можно отказаться от его использования, в том числе и от субанальгетических доз, используя альтернативный метод периферической блокады в сочетании с общей анестезией.

Таким образом, сочетанная анестезия наравне с изолированной ЦНАБ или комбинированными регионарными методами обезболивания представляются наиболее оптимальными для обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Изучив влияние вида анестезиологической защиты на течение послеоперационного периода и психоэмоциональный статус пациентов, становится очевидным преимущество регионарных методов, которые позволяют достичь эффективного контроля над болью, снизить потребность в наркотических анальгетиках и минимизировать возможные риски от их применения.

В этой связи представляется важным руководствоваться концепцией мультимодального обезболивания, последовательно применяя различные медикаментозные средства в сочетании с методами регионарной анальгезии. Результаты ретроспективного анализа показали, что бессистемное применение НПВП и наркотических анальгетиков (тримеперидина) предопределяет при прочих равных условиях больший расход опиоидов. В пересчёте на морфин у пациентов с кардиальным риском, где мультимодальный подход не был строго регламентирован в рутинной практике, расход опиоидного анальгетика составил 5,9 (3,1) мг в группе ТВА и 7,3 (3,1) мг в группе КСЭА. В то же время результаты проспективного исследования с чётким соблюдением схемы послеоперационного обезболивания в рамках мультимодальной концепции, продемонстрировали меньший расход наркотического анальгетика: 2,7 (0; 5,3) мг в группе сочетанной анестезии и КСЭА, и 4 (2,7; 8,7) мг в группе СМА-ПБ.

Особым потенциалом среди регионарных видов обезболивания обладают продлённые методики, которые позволяют последовательно обеспечить блокаду ноцицептивной импульсации из зоны операции, достигнуть адекватного уровня послеоперационной анальгезии, сократить расход наркотических анальгетиков и обеспечить оптимальный психоэмоциональный комфорт пациентам в течение всего послеоперационного периода.

Представляется важным отдельно обсудить кровосберегающий эффект регионарных видов анестезии, в частности центральной нейроаксиальной блокады. Проанализировав объём периоперационной кровопотери и потребность в переливании донорской крови, можно сделать вывод о том, что в условиях консервативного гемостаза транексамовой кислотой вид анестезиологической защиты не влияет на объём кровопотери. В данном случае метод фармакологического гемостаза превосходит по своей эффективности анестезиологические методы контроля над кровопотерей, что было продемонстрировано в ретроспективной выборке пациентов с кардиальным риском.

## ВЫВОДЫ

1. Транексамовая кислота является эффективным и безопасным средством консервативного гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава. Её превентивное введение позволяет на одну треть уменьшить объём общей периперационной кровопотери, существенно снизить потребность в переливании донорской крови и сократить затраты на инфузионно-трансфузионную терапию. Использование высоких доз ТК (более 20 мг/кг) с целью минимизации кровопотери нецелесообразно.
2. Рутинная медикаментозная профилактика ВТЭО у пациентов с высокой степенью риска в ФГБУ «УНИИТО» соответствовала рекомендованным стандартам в 87% случаев, при этом основным назначаемым препаратом был эноксапарин натрия. В 45% случаев выявлено несоблюдение сроков профилактики на стационарном этапе и в 80% - отсутствие рекомендаций для амбулаторного этапа.
3. Новые схемы антикоагулянтной терапии, последовательно сочетающие эноксапарин натрия с дабигатраном или ривароксабаном на фоне периперационного введения ТК, являются эффективным и безопасным методом профилактики ВТЭО в стационаре.
4. Риск бессимптомных тромбозов в структуре ВТЭО остается высоким. Доля бессимптомных ТГВ после эндопротезирования тазобедренного сустава существенно превышает долю ТГВ с клиническими проявлениями в течение 35 дней после операции и не зависит от схемы тромбпрофилактики.
5. Пероральные антикоагулянты нового поколения обладают преимуществом по сравнению с классической терапией НМГ или варфарином в отношении комплаентности пациентов к рекомендованной терапии на амбулаторном этапе.
6. Использование транексамовой кислоты в сочетании с различными схемами антикоагулянтной терапии не изменяет типичную реакцию системы

гемостаза на операционную травму и кровопотерю и не приводит к дополнительному риску геморрагических осложнений или ВТЭО.

7. Воспалительная реакция при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе на фоне применения ТК ограничена, преимущественно, зоной операции.

Транексамовая кислота обладает зависимым от дозы противовоспалительным эффектом, её дополнительное интраоперационное введение из расчёта 10 мг/кг/час приводит к эффективному ограничению зоны локального воспаления, минимизации системной воспалительной реакции и её быстрому регрессу. Увеличение общей суточной дозы препарата не сопровождается дополнительным риском ВТЭО.

8. Регионарные методы обезболивания являются универсальным анальгетическим компонентом анестезиологической защиты при обеспечении операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и могут безопасно использоваться в составе сочетанной, комбинированной анестезии, либо самостоятельно.

9. Регионарные методы обезболивания являются основным компонентом в структуре мультимодальной анальгезии после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Продлённые методики обладают преимуществом по сравнению с однократной блокадой в отношении контроля над болью и стабилизации психоэмоционального статуса пациента, однако их выбор может регламентироваться началом реабилитационных мероприятий, особенностями хирургического вмешательства и индивидуальными потребностями пациента.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разовая доза транексамовой кислоты из расчёта 20 мг/кг является оптимальной. Схема с двукратной в/в инфузией: за 20-30 минут до операции и через 6 часов от момента первого введения в ближайшем послеоперационном периоде, достаточна для уменьшения кровопотери как при первичном стандартном эндопротезировании, так и при расширенных реконструктивных вмешательствах. Использование дозы более 40 мг/кг в сутки для минимизации кровопотери нецелесообразно (см. приложение А)
2. В случаях, когда эндопротезирование коленного сустава выполняется в условиях пневматического турникета первую дозу (20 мг/кг) вводят за 15-20 минут перед его снятием, следующую дозу (20 мг/кг) – через 6 часов от момента первого введения (см. приложение А).
3. Схема с дополнительным интраоперационным введением ТК из расчёта 10 мг/кг/час рекомендуется для расширенных реконструктивно-пластических операций с повышенной травматичностью и/или ожидаемой кровопотерей более 20% ОЦК с целью минимизации местной и системной воспалительной реакции (см. приложение А).
4. Для рутинной профилактики ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного или коленного суставов рекомендуются схемы, последовательно сочетающие эноксапарин натрия (40 мг п/к за 12 часов до операции и в день операции) с последующим переходом на пероральный приём ривароксабана (10 мг в сутки) или дабигатрана (220 мг в сутки), начиная с 1 суток после операции в течение 35 дней. Лабораторный контроль не требуется.
5. Пациентам с дополнительными факторами риска ВТЭО рекомендовано выполнять УЗИ вен нижних конечностей дважды: на 7-10 сутки после операции и через 30-35 дней после операции, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов ТГВ.
6. Пациентам, не имеющим дополнительных факторов риска, ВТЭО рекомендован УЗИ-скрининг через 30-35 дней после операции.

7. При эндопротезировании тазобедренного или коленного суставов, равно как и при любых других ортопедических вмешательствах на нижних конечностях, рекомендовано использовать регионарные методы обезболивания в качестве основного компонента анестезиологической защиты (во время операции и в структуре послеоперационного обезболивания). Регионарные методы обезболивания могут быть использованы изолированно, в сочетании с общей анестезией или быть скомбинированы между собой (см. приложение Б).
8. Принимая во внимание распространённость психоэмоциональных расстройств среди пациентов ортопедического профиля, рекомендуется выполнять предоперационное тестирование по шкале HADS. У пациентов с клинически выраженной тревогой и депрессией последовательное использование продлённых методов регионарного обезболивания, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, является оптимальным.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ASA	– американское общество анестезиологов
cFICB	– продлённая илиофасциальная блокада (continuous fascia iliaca compartment block)
cFNB	– продлённая блокада бедренного нерва (continuous femoral nerve block)
CI	– коагуляционный индекс
FICB	– илиофасциальная блокада (fascia iliaca compartment block)
FNB	– блокада бедренного нерва (femoral nerve block)
GA	– общая анестезия (general anaesthesia)
Max	– максимальное значение показателя
Me	– медиана
Min	– минимальное значение показателя
n	– количество пациентов (участников), наблюдений
Q1	– 1-ый квартиль (25 процентиль)
Q3	– 3-й квартиль (75 процентиль)
sFNB	– однократная блокада бедренного нерва (single femoral nerve block)
ε-АКК	– эписилон-аминокапроновая кислота
АД	– артериальное давление
АД диастол.	– диастолическое артериальное давление
АД систол.	– систолическое артериальное давление
АНГБ	– аваскулярный некроз головки бедренной кости
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ББН	– блокада бедренного нерва
в/в	– внутривенно
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ДК	– диспластический коксартроз

ДК	– диспластический коксартроз
ДОА	– деформирующий остеоартроз, деформирующий остеоартрит
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– идиопатический коксартроз
ИК	– идиопатический коксартроз
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИФБ	– илиофасциальная блокада
КСЭА	– комбинированная спинально-эпидуральная анестезия
ЛСШБК	– ложный сустав шейки бедренной кости
МНО	– международное нормализованное отношение
НИАД	– неинвазивно измеренное артериальное давление
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОНМК	– острые нарушения мозгового кровообращения
ОР	– относительный риск
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ОШ	– отношение шансов
п/к	– подкожно
ПИТ	– палата интенсивной терапии
ПТВ	– протромбиновое время
ПТФС	– посттромбофлеботический синдром
ПЭА	– продлённая эпидуральная анальгезия
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
РФМК	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
РЭПО	– рекомбинантный эритропоэтин
СД	– сахарный диабет
СЗСТ	– системные заболевания соединительной ткани
СО	– стандартное отклонение

СССУ	– синдром слабости синусового узла
ТАП	– тканевой активатор плазминогена
ТВ	– тромбиновое время
ТВА с ИВЛ	– тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией лёгких
ТГВ	– тромбоз глубоких вен
ТК	– транексамовая кислота
ТМО	– твёрдая мозговая оболочка
ТЭЛА	– тромбоэмболия в систему легочной артерии
ТЭО	– тромбоэмболические осложнения
ТЭТБС	– тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦНАБ	– центральная нейроаксиальная блокада
ЧСС	– частота сердечных осложнений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭКС	– эндопротезирование коленного сустава
ЭТС	– эндопротезирование тазобедренного сустава

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеенко А.М., Жуков А.В., Поспелова Т.И., Гущева Г.Г., Михеева С.А. Влияние транексамовой кислоты на кровопотерю при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012; №2 (84), Часть 1: 9-12.
2. Борисов Д.Б., Киров М.Ю. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании крупных суставов // Новости хирургии. 2013; 21 (4): 107-112.
3. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Зотова Н.В., Копалова Ю.А. Критические состояния: качественные уровни системной воспалительной реакции // Интенсивная терапия. 2006;1; (5); 9-13.
4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. 2008; 1; (8); 16-23.
5. Еськин Н.А., Лазарев А.Ф., Крысанов И.С. Фармакоэкономическая оценка применения ривароксабана в сравнении с низкомолекулярными гепаринами для тромбопрофилактики после больших ортопедических операций. Практическая фармакоэкономика, научный сборник. 2013; III; Издательство «Фарм Медиа»: 10 с.
6. Загородний Н.В. Тромбопрофилактика в ортопедии и травматологии. Результаты российского неинтервенционного исследования СОПРАНО // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 3; (56): 24-30.
7. Загородний Н.В. Эндопротезирование крупных суставов в Российской Федерации: материалы научно-практической конференции «Вреденовские чтения», г. Санкт-Петербург, 2013. <http://vredenreadings.org/arc/28/Zagorodny.pdf>
8. Загреков В.И. Анестезиологическое обеспечение операций эндопротезирования тазобедренного сустава: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Загреков Валерий Иванович. Н.Новгород., 2011. – 45 с.
9. Кириенко А.И. [и др.] Как проводят профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в хирургических стационарах (по итогам проекта «Территория безопасности») // Флебология. 2011;5;4:10-13.
10. Корячкин В.А. [и др.] Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии в ортопедии и травматологии / В.А.Корячкин, В.Г.Чуприс, А.Ж.Черный, В.С.Казарин, М.А.Лиськов, Г.М.Малевиц, М.П.Мальцев // Травматология и ортопедия России. 2015; 1(75): 129-135.

- 11.Корячкин В.А. Сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости: автореф.дис...д-ра мед.наук / Виктор Анатольевич Корячкин. СПб, 2005. 44.
- 12.Корячкин В.А., Мальцев М.П., Лиськов М.А., Моханна М., Гераськов Е.В. Разрывы катетера при эпидуральной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; № 4: С.50-53.
- 13.Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Учебник / под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева. 2012; 840.
- 14.Мионов С.П., Кириенко А.И., Скороглядов А.В. и рабочая группа экспертов. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации // Травматология и ортопедия России. Приложение 1 (63); 2012; 24.
- 15.Овечкин А.М. Выбор оптимальной спинальной иглы как одно из условий безопасности спинальной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014; VIII; 1: 5-13.
- 16.Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014; VIII; 2: 5-16.
- 17.Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих NMDA-рецепторный комплекс // Анестезиология и реаниматология. 2013; 3: 63-69.
- 18.Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н., Новицкий В.В. Система фактора некроза опухолей  $\alpha$  в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета // Бюллетень сибирской медицины. 2011; 1; 64-69
- 19.Руднов В.А., Зубарев А.С., Носков И.Ю. Роль биомаркеров в диагностике, определении прогноза и выборе лечебной тактики у пациентов с сепсисом (обзор литературы и собственные данные) // Уральский медицинский журнал. 2009; 9 (63); 63-73.
- 20.Савельев В.С. [и др.] Итоги проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений» // Флебология. 2011; 5;4: 4-9.
- 21.Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. и рабочая группа экспертов. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 1'2010; 4, вып.2: 37.
- 22.Тихилов Р.М. [и др.] Влияние различных факторов на кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава / Р.М.Тихилов, А.Б.Серебряков,

- И.И.Шубняков, Д.Г.Плиев, В.А.Шильников, А.О.Денисов, А.А.Мясоедов, А.А.Бояров // Травматология и ортопедия России. 2012; 3 (65): 5-11.
- 23.Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Филь А.С., Дроздова П.В., Петухов А.И. Сравнительный анализ регистров эндопротезирования коленного сустава (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2014. 2; (72); 112-121
- 24.Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Теплых Б.А., Карпов И.А., Смолькин Д.А. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава // Общая реаниматология. 2008; IV (6); 1-4
- 25.Шиффман Фред Дж. Патология крови. Научно-учебное издание / Перевод с англ.; под ред. Жибурта Е.Б., Токарева Ю.Н. М., изд-во БИНОМ, 2007. 446.
- 26.Abad Rico J., Llau Pitarch J.V., Rocha E. Overview of venous thromboembolism // *Drugs*. 2010; Dec; 14;70 Suppl. 2: 3-10. doi: 10.2165/1158583-S0-000000000-00000.
- 27.Adam S.S., McDuffie J.R., Lachiewicz P.F., Ortel T.L., Williams J.W. Jr. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2013; Aug; 20;159(4):275-84. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008.
- 28.Agnelli G., Gitt A.K., Bauersachs R. [et al.] The management of acute venous thromboembolism in clinical practice - study rationale and protocol of the European PREFER in VTE Registry // *Thromb. J.* 2015; Oct. 21;13:41. doi: 10.1186/s12959-015-0071-z. eCollection 2015.
- 29.Aguilera X., Videla S., Almenara M., Fernandez J.A., Gich I., Celaya F. Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty // *Acta Orthop. Belg.* 2012; Feb; 78(1): 68-74.
- 30.Alshrida S., Sarda P., Sukeik M., Nargol A., Blenkinsopp J., Mason J.M. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis // *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2011; Dec; 93(12): 1577-85. doi: 10.1302/0301-620X.93B12.26989.
- 31.Alshryda S., Sukeik M., Sarda P., Blenkinsopp J., Haddad F.S., Mason J.M. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement // *Bone Jt. J.* 2014; Aug; 96-B(8): 1005-15. doi: 10.1302/0301-620X.96B8.33745.
- 32.Anastase D.M., Cionac Florescu S., Munteanu A.M., Ursu T., Stoica C.I. Analgesic techniques in hip and knee arthroplasty: from the daily practice to evidence-based medicine // *Anesthesiol. Res. Pract.* 2014; 2014: 569319. doi: 10.1155/2014/569319. Epub 2014 Nov 17.
- 33.Andres B.M., Taub D.D., Gurkan I., Wenz J.F. Postoperative fever after total knee arthroplasty: the role of cytokines // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003; Oct; (415): 221-31.



34. Anwer H.M., Swelem S.E., el-Sheshai A., Moustafa A.A. Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients--general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia // *Middle East J. Anaesthesiol.* 2006; Oct; 18(6): 1123-38.
35. Arcelus J.I., Felicissimo P. DEIMOS Investigators. Venous thromboprophylaxis duration and adherence to international guidelines in patients undergoing major orthopaedic surgery: results of the international, longitudinal, observational DEIMOS registry // *Thromb. Res.* 2013; Jun; 131(6):e240-6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.014. Epub 2013 Apr 9.
36. Bagry H. de la Cuadra Fontaine J.C., Asenjo J.F., Bracco D., Carli F. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2008; Jan-Feb; 33(1): 17-23.
37. Baser O., Supina D., Sengupta N., Wang L., Kwong L. Impact of postoperative venous thromboembolism on Medicare recipients undergoing total hip replacement or total knee replacement surgery // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2010; Sep. 1; 67(17):1438-45. doi: 10.2146/ajhp090572.
38. Basques B.A., Bohl D.D., Golinvaux N.S., Samuel A.M., Grauer J.G. General versus spinal anaesthesia for patients aged 70 years and older with a fracture of the hip // *Bone Jt. J.* 2015; May; 97-B(5):689-95. doi: 10.1302/0301-620X.97B5.35042.
39. Bedair H., Yang J., Dwyer M.K., McCarthy J.C. Preoperative erythropoietin alpha reduces postoperative transfusions in THA and TKA but may not be cost-effective // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015; Feb; 473(2):590-6. doi: 10.1007/s11999-014-3819-z.
40. Benzon H.T., Avram M.J., Green D., Bonow R.O. New oral anticoagulants and regional anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* 2013; Dec; 111; Suppl 1:i96-113. doi: 10.1093/bja/aet401.
41. Bjornsson G.L., Thorsteinsson L., Gudmundsson K.O., Jonsson H.Jr., Gudmundsson S., Gudbjornsson B. Inflammatory cytokines in relation to adrenal response following total hip replacement // *Scand. J. Immunol.* 2007; Jan; 65(1):99-105.
42. Bohm E.R., Dunbar M.J., Bourne R. The Canadian Joint Replacement Registry-what have we learned? // *Acta Orthop.* 2010; Feb; 81(1):119-21. doi: 10.3109/17453671003685467.
43. Bonnet F., Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery // *Br. J. Anaesth.* 2005; Jul; 95(1): 52-8. Epub 2004 Dec 3.
44. Bouaziz H., Bondar A., Jochum D. [et al.] Pain and Regional Anaesthesia Committee of the French Anaesthesia and Intensive Care Society (Sfar). Regional anaesthesia practice for total knee arthroplasty: French national survey – 2008 // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2010; Jun; 29(6): 440-51. doi: 10.1016/j.annfar.2010.02.029.

45. Breivik H., Norum H.M. Regional analgesia-risks and benefits // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2010; Feb; 25;130(4):392-7. doi: 10.4045/tidsskr.08.0220.
46. Bryan A.J., Sanders T.L., Trousdale R.T., Sierra R.J. Intravenous Tranexamic Acid Decreases Allogeneic Transfusion Requirements in Periacetabular Osteotomy // *Orthopedics.* 2016; Jan; 1; 39(1): 44-8. doi: 10.3928/01477447-20151222-10. Epub 2015 Dec 30.
47. Burness C.B., McKeage K. Dabigatran etexilate: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery // *Drugs.* 2012; May; 7;72(7):963-86. doi: 10.2165/11209080-000000000-00000.
48. Cacers E., Whittensburg G. Evaluation of blood losses during surgical operations // *Surgery.* 1959; 45; 681-684.
49. Callaghan J.J., O'Rourke M.R., Liu S.S. Blood management: issues and options // *J. Arthroplasty.* 2005; Vol. 20 (4), Suppl. 2: 51-54.
50. Capdevila X., Pirat P., Bringuier S. [et al.] French Study Group on Continuous Peripheral Nerve Blocks. Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: a multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients // *Anesthesiology.* 2005; Nov; 103(5): 1035-45.
51. Cha S.I., Lee S.Y., Kim C.H. [et al.] Venous thromboembolism in Korean patients undergoing major orthopedic surgery: a prospective observational study using computed tomographic (CT) pulmonary angiography and indirect CT venography // *J. Korean. Med. Sci.* 2010; Jan; 25(1): 28-34. doi: 10.3346/jkms.2010.25.1.28. Epub 2009 Dec 26.
52. Chan E.Y., Fransen M., Parker D.A., Assam P.N., Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; May; 13; 5: CD009941. doi: 10.1002/14651858.CD009941.pub2.
53. Chan E.Y., Fransen M., Parker D.A., Assam P.N., Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; May; 13; 5: CD009941. doi: 10.1002/14651858.CD009941.pub2.
54. Chen J.Y., Chin P.L., Moo I.H. [et al.] Intravenous versus intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: A double-blinded randomised controlled noninferiority trial // *Knee.* 2015; Dec; 30. pii: S0968-0160(15)00213-6. doi: 10.1016/j.knee.2015.09.004. [Epub ahead of print]
55. Cho S.E., Delate T., Witt D.M., Clark N.P. Thromboembolic and bleeding outcomes of extended duration low-intensity warfarin following elective total knee arthroplasty // *Thromb. Res.* 2015; Feb; 135(2): 267-71. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.033. Epub 2014 Dec 13.

56. Choi P.T., Bhandari M., Scott J., Douketis J. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD003071.
57. Christensen K.P., Møller A.M., Nielsen J.K., Klausen T.W., Sort R. The Effects of Anesthetic Technique on Postoperative Opioid Consumption in Ankle Fracture Surgery // *Clin. J. Pain.* 2015; Dec; 2. [Epub ahead of print]
58. Clark N.P., Cho S.E., Delate T., Witt D.M. Thromboembolic and bleeding outcomes of low-intensity warfarin thromboprophylaxis following elective total hip arthroplasty // *Thromb. Res.* 2013; May; 131(5): 390-5. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.017. Epub 2013 Mar 21.
59. Clementsen T., Krohn C.D., Reikeras O. Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery // *Scand.J. Clin. Lab. Invest.* 2006;.66(6):535-42.
60. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. [et al.] VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb. Haemost.* 2007; Oct; 98 (4):756-64.
61. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. [et al.] ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // *Lancet.* 2008; Feb; 2;371(9610):387-94. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0.
62. Colwell C.W. The ACCP guidelines for thromboprophylaxis in total hip and knee arthroplasty // *Orthopedics.* 2009; Dec; 32 (12 Suppl):67-73. doi: 10.3928/01477447-20091103-51.
63. Culliford D., Maskell J., Cooper C., Prieto-Alhambra D., Arden N.K.; COASt Study Group. Future projections of total hip and knee arthroplasty in the UK: results from the UK Clinical Practice Research Datalink // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; Apr; 23(4): 594-600. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.022. Epub 2015 Jan 9.
64. De Cosmo G., Congedo E., Lai C., Primieri P., Dottarelli A., Aceto P. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia // *Clin. J. Pain.* 2008; Jun;24(5):399-405. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181671a08.
65. Degli Esposti L., Didoni G., Simon T., Buda S., Sangiorgi D., Degli Esposti E. Analysis of disease patterns and cost of treatments for prevention of deep venous thrombosis after total knee or hip replacement: results from the Practice Analysis of THromboprophylaxis after Orthopaedic Surgery (PATHOS) study // *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2013;5:1-7. doi: 10.2147/CEOR.S39978. Epub 2012 Dec 28.

66. Dixon J., Ahn E., Zhou L., Lim R., Simpson D., Merriman E.G. Venous thromboembolism rates in patients undergoing major hip and knee joint surgery at Waitemata District Health Board: a retrospective audit // *Intern Med. J.* 2015; Apr;45(4):416-22. doi: 10.1111/imj.12702.
67. Dorr L.D., Gendelman V., Maheshwari A.V., Boutary M., Wan Z., Long W.T. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment // *J. Bone Jt .Surg. Am.* 2007; Dec; 89(12): 2648-57.
68. Duncan C.M., Gillette B.P., Jacob A.K., Sierra R.J., Sanchez-Sotelo J., Smith H.M. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty // *J. Arthroplasty.* 2015; Feb; 30(2): 272-6. doi: 10.1016/j.arth.2014.08.022. Epub 2014 Sep 6.
69. Dunn C.J., Goa K.I. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications // *Drugs.* 1999; Jun; 57(6): 1005-32.
70. Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H. [et al.] Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Thromb. Haemost.* 2011; Apr;105(4):721-9. doi: 10.1160/TH10-10-0679. Epub 2011 Jan 12.
71. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. [et al.] Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* 2007; Sep; 15; 370(9591):949-56.
72. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. [et al.] Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial // *J.Thromb.Haemost.* 2007; Nov; 5(11):2178-85.
73. Eymin G., Jaffer A.K. Thromboprophylaxis in major knee and hip replacement surgery: a review // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012; Nov; 34(4):518-25. doi: 10.1007/s11239-012-0751-5.
74. Feng W., Wu K., Liu Z. [et al.] Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Systemic review, traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis // *Thromb. Res.* 2015; Dec;136(6):1133-44. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.009. Epub 2015 Oct 20.
75. Fernandez M.A., Karthikeyan S., Wyse M., Foguet P. The incidence of postoperative urinary retention in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2014; Sep; 96(6): 462-5. doi: 10.1308/003588414X13946184902523.

76. Fields A.C., Dieterich J.D., Buterbaugh K., Moucha C.S. Short-term complications in hip fracture surgery using spinal versus general anaesthesia // *Injury*. 2015; Apr; 46(4): 719-23. doi: 10.1016/j.injury.2015.02.002. Epub 2015 Feb 11.
77. Fletcher D., Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis // *Br. J. Anaesth.* 2014; Jun; 112(6): 991-1004. doi: 10.1093/bja/aeu137.
78. Fowler S.J., Symons J., Sabato S., Myles P.S. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Br. J. Anaesth.* 2008; Feb; 100(2):154-64. doi: 10.1093/bja/aem373.
79. Francis C.W. Prevention of VTE in patients having major orthopedic surgery // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013; 35(3): 359-67.
80. Friedman R.J. Optimal duration of prophylaxis for venous thromboembolism following total hip arthroplasty and total knee arthroplasty // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2007; Mar; 15(3):148-55.
81. Fujita Y., Nakatsuka H., Namba Y. [et al.] The incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis and their predictive risk factors after lower extremity arthroplasty: a retrospective analysis based on diagnosis using multidetector CT // *J. Anesth.* 2015; Apr; 29(2):235-41. doi: 10.1007/s00540-014-1891-x. Epub 2014 Aug 6.
82. Fuzier R., Cuvillon P., Delcourt J. [et al.] Peripheral nerve block in orthopaedic surgery: multicentric evaluation of practicing professionals and impact on the activity of the recovery room // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2007; Sep; 26(9): 761-8. Epub 2007 Aug 8.
83. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. [et al.] Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. 2004; 126 (3 Suppl): S338-400.
84. George D.A., Sarraf K.M., Nwaboku H. Single perioperative dose of tranexamic acid in primary hip and knee arthroplasty // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2015; Jan; 25(1): 129-33. doi: 10.1007/s00590-014-1457-5. Epub 2014 Apr 23. – 238
85. Gillette B.P., DeSimone L.J., Trousdale R.T., Pagnano M.W., Sierra R.J. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013; 471(1): 150-4.
86. Gomez-Barrena E., Ortega-Andreu M., Padilla-Eguiluz N.G., Pérez-Chrzanowska H., Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled,

- noninferiority clinical trial // *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2014; Dec; 3; 96(23): 1937-44. doi: 10.2106/JBJS.N.00060.
87. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A.I., Suárez-Gea L., Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons // *BMJ.* 2012; Jun;14; 344:e3675. doi: 10.1136/bmj.e3675.
88. Goswami U., Sarangi S., Gupta S., Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: A double-blind randomized case control prospective trial // *Saudi J. Anaesth.* 2013; Oct; 7(4): 427-31. doi: 10.4103/1658-354X.121077.
89. Griesdale D.E., Neufeld J., Dhillon D. [et al.] Risk factors for urinary retention after hip or knee replacement: a cohort study // *Can. J. Anaesth.* 2011; Dec; 58(12):1097-104. doi: 10.1007/s12630-011-9595-2. Epub 2011 Oct 12.
90. Guay J., Choi P., Suresh S., Albert N., Kopp S., Pace N.L. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of cochrane systematic reviews // *Anesth. Analg.* 2014; Sep; 119(3): 716-25. doi: 10.1213/ANE.0000000000000339.
91. Guijarro Merino R., Villalobos Sánchez A. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopedic surgery. Role of the new anticoagulants // *Med. Clin. (Barc).* 2012; Oct;139: Suppl 2:13-8. doi: 10.1016/S0025-7753(12)70036-2.
92. Guijarro R., Montes J., San Román C. [et al.] Venous thromboembolism and bleeding after total knee and hip arthroplasty. Findings from the Spanish National Discharge Database // *Thromb. Haemost.* 2011; Apr;105(4):610-5. doi: 10.1160/TH10-10-0645. Epub 2010 Dec 21.
93. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutterman D.D., Schünemann H.J. and American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis // 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; Feb;141 (2 Suppl):7S-47S. doi: 10.1378/chest.1412S3.
94. Haughom B.D., Schairer W.W., Hellman M.D., Nwachukwu B.U., Levine B.R. An Analysis of Risk Factors for Short-Term Complication Rates and Increased Length of Stay Following Unicompartmental Knee Arthroplasty // *HSS J.* 2015; Jul; 11(2): 112-6. doi: 10.1007/s11420-014-9422-8. Epub 2015 Jan 27.
95. Haughom B.D., Schairer W.W., Nwachukwu B.U., Hellman M.D., Levine B.R. Does Neuraxial Anesthesia Decrease Transfusion Rates Following Total Hip Arthroplasty? // *J. Arthroplasty.* 2015; Sep; 30(9 Suppl):116-20. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.058. Epub 2015 Jun 3.

96. Havelin L.I., Fenstad A.M., Salomonsson R. [et al.] The Nordic Arthroplasty Register Association: a unique collaboration between 3 national hip arthroplasty registries with 280,201 THRs // *Acta Orthop.* 2009; Aug; 80(4): 393-401. doi: 10.3109/17453670903039544.
97. Havelin L.I., Robertsson O., Fenstad A.M., Overgaard S., Garellick G., Furnes O. A Scandinavian experience of register collaboration: the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) // *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2011; Dec. 21; 93; Suppl 3:13-9. doi: 10.2106/JBJS.K.00951.
98. He P., Zhang Z., Li Y., Xu D., Wang H. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Bilateral Total Knee Replacement: A Meta-Analysis and Systematic Review // *Med. Sci. Monit.* 2015; Nov; 24; 21: 3634-42. doi: 10.12659/MSM.895027.
99. Hegarty P., O'Brien S., Stevenson M., Beverland D. The effect of peri-operative blood loss on postoperative pain following total knee arthroplasty // *J. Orthop.* 2015; Feb; 23; 12(3): 147-50. doi: 10.1016/j.jor.2015.01.011. eCollection 2015.
100. Heit J.A. Low-molecular-weight heparin: the optimal duration of prophylaxis against postoperative venous thromboembolism after total hip or knee replacement // *Thromb. Res.* 2001; Jan; 1; 101(1):163-73.
101. Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence // *Am. J. Hematol.* 2012; May; 87 Suppl.1: S63-7. doi: 10.1002/ajh.23128. Epub 2012 Feb 24.
102. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; Jan; 41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
103. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. [et al.] Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; Mar; 16; (3): CD001886. doi: 10.1002/14651858.CD001886.pub4.
104. Hernández C., Diaz-Heredia J., Berraquero M.L., Crespo P., Loza E., Ruiz Iban M.A. Pre-operative Predictive Factors of Post-operative Pain in Patients With Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review // *Reumatol. Clin.* 2015; Nov-Dec; 11(6):361-380. doi: 10.1016/j.reuma.2014.12.008. Epub 2015 Apr 1.
105. Hsu C.H., Lin P.C., Kuo F.C., Wang J.W. A regime of two intravenous injections of tranexamic acid reduces blood loss in minimally invasive total hip arthroplasty: a prospective randomised double-blind study // *Bone Jt. J.* 2015; Jul; 97-B(7): 905-10. doi: 10.1302/0301-620X.97B7.35029.
106. Hu S., Zhang Z.Y., Hua Y.Q., Li J., Cai Z.D. A comparison of regional and general anaesthesia for total replacement of the hip or knee: a meta-analysis // *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2009; Jul; 91(7):935-42. doi: 10.1302/0301-620X.91B7.21538.

107. Hu S., Zhang Z.Y., Hua Y.Q., Li J., Cai Z.D. A comparison of regional and general anaesthesia for total replacement of the hip or knee: a meta-analysis // *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2009; Jul; 91(7): 935-42. doi: 10.1302/0301-620X.91B7.21538.
108. Huang F., Wu Y., Yin Z., Ma G., Chang J. A systematic review and meta-analysis of the use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty // *Hip Int.* 2015; Nov; 25; 25(6): 502-9. doi: 10.5301/hipint.5000285. Epub 2015 Nov 17.
109. Hughes S.F., Hendricks B.D., Edwards D.R., Bastawrous S., Middleton J.F. Lower limb orthopaedic surgery results in changes to coagulation and non-specific inflammatory biomarkers, including selective clinical outcome measures // *Eur.J.Medical Research.* 2013; 18:40.
110. Hull R.D., Liang J., Bergqvist D., Yusen R.D. Benefit-to-harm ratio of thromboprophylaxis for patients undergoing major orthopaedic surgery. A systematic review // *Thromb. Haemost.* 2014; Feb; 111(2):199-212. doi: 10.1160/TH13-08-0654. Epub 2013 Oct 24.
111. Ilies C., Gruenewald M., Ludwigs J. [et al.] Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* 2010; Oct; 105(4): 533-7. doi: 10.1093/bja/aeq203. Epub 2010 Aug 3.
112. Iwai T., Tsuji S., Tomita T., Hideki Y., Hamada M. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty // *Int. Orthop.* 2013; Mar; 37(3): 441-5. doi: 10.1007/s00264-013-1787-7. Epub 2013 Feb 1.
113. Jacob A.K., Mantilla C.B., Sviggum H.P., Schroeder D.R., Pagnano M.W., Hebl J.R. Perioperative nerve injury after total knee arthroplasty: regional anesthesia risk during a 20-year cohort study // *Anesthesiology.* 2011; Feb; 114(2): 311-7. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182039f5d.
114. Januel J.M., Chen G., Ruffieux C. [et al.] Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review // *JAMA.* 2012; Jan; 18; 307(3): 294-303.
115. Jaszczyk M., Kozerawski D., Kołodziej Ł., Kazimierzczak A., Sarnecki P., Siczka Ł. Effect of Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid on Blood Loss and Transfusion in Hip Arthroplasty // *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2015; May-Jun; 17(3): 265-73. doi: 10.5604/15093492.1162426.
116. Jimenez J.J., Iribarren J.L., Brouard M. [et al.] Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial // *J.Cardiothoracic Surgery.* 2011; 6:138.



117. Jimenez J.J., Iribarren J.L., Lorente L. [et al.] Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. <http://ccforum.com/content/11/6/R117>
118. Kagoma Y.K., Crowther M.A., Douketis J., Bhandari M., Eikelboom J., Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials // *Thromb. Res.* 2009; Mar; 123(5): 687-96. doi: 10.1016/j.thromres.2008.09.015. Epub 2008 Nov 12.
119. Kanchanabat B., Stapanavatr W., Meknavin S., Soorapanth C., Sumanasrethakul C., Kanchanasuttirak P. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis // *Br. J. Surg.* 2011; Oct; 98(10):1356-64. doi: 10.1002/bjs.7589. Epub 2011 Jun 14.
120. Kazi H.A., Fountain J.R., Thomas T.G., Carroll F.A. The effect of bolus administration of tranexamic acid in revision hip arthroplasty // *Hip Int.* 2012; Nov-Dec; 22(6): 615-20. doi: 10.5301/HIP.2012.10143.
121. Ker K., Edwards P., Perel P., Shakur H., Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis // *BMJ.* 2012; May; 17; 344: e3054. doi: 10.1136/bmj.e3054.
122. Ker K., Prieto-Merino D., Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss // *Br.J.Surg.* 2013; Sep; 100 (10): 1271-9. doi: 10.1002/bjs. 9193. Epub 2013 Jul 9.
123. Khan N., Troelsen A., Husted H. Prevention of post-operative anaemia in hip and knee arthroplasty - a systematic review // *Dan Med. J.* 2015; Dec; 62(12). pii: A5170.
124. Kim C., Park S.S., Davey J.R. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence // *J. Blood Med.* 2015; Aug; 25; 6: 239-44. doi: 10.2147/JBM.S61915. eCollection 2015.
125. Klauser W., Dütsch M. Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty // *Musculoskelet Surg.* 2013; Dec;97(3):189-97. doi: 10.1007/s12306-013-0306-8. Epub 2013 Nov 19.
126. Klenerman L., Chakrabarti R., Mackie I., Brozovic M., Stirling Y. Changes in haemostatic system after application of a tourniquet // *Lancet.* 1977; May; 7; 1(8019):970-2.

127. Koppensteiner W., Auersperg V., Halwachs-Baumann G. The use of inflammatory markers as a method for discharging patients post hip or knee arthroplasty // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; Oct;49(10):1647-53. doi: 10.1515/CCLM.2011.657. Epub 2011 Jun 24.
128. Kordić K., Sakić K., Oberhofer D. Analysis of blood pressure changes in patients undergoing total hip or knee replacement in spinal and general anesthesia // *Acta Clin. Croat.* 2012; Mar; 51(1):17-23.
129. Koscielny J., Beyer-Westendorf J., von Heymann C. [et al.] Risk of bleeding and haemorrhagic complication with rivaroxaban-periprocedural management of haemostasis // *Hamostaseologie.* 2012;32(4):287-93. doi: 10.5482/ha-2012030001.
130. Koster A., Schirmer U. Re-evaluation of the role of antifibrinolytic therapy with lysine analogs during cardiac surgery in the post aprotinin era // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011; Feb; 24(1): 92-7. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833ff3eb.
131. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A.[et al.] Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; Oct; 31(10): 517-73. doi: 10.1097/EJA.0000000000000150.
132. Kwong L.M. Comparative safety and efficacy of antithrombotics in the management of venous thromboembolism after knee or hip replacement surgery: focus on rivaroxaban // *Clin. Pharmacol.* 2013; Aug; 2; 5:143-8. doi: 10.2147/CPAA.S26647. eCollection 2013.
133. Kwong L.M. Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data // *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2011;7:461-6. doi: 10.2147/VHRM.S4441. Epub 2011 Jul 18.
134. Lapidus L.J., Ponzer S., Petterson H., de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery - an observational study of 45 968 consecutive procedures // *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; Jun; 4;14:177. doi: 10.1186/1471-2474-14-177.
135. Lee S.H., Cho K.Y., Khurana S., Kim K.I. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2013; Nov; 21(11): 2611-7. doi: 10.1007/s00167-012-2213-1. Epub 2012 Oct 2.
136. Lerman D.M., Rapp T.B. Minimizing blood loss in orthopaedic surgery. The role of antifibrinolytics // *Bull. Hosp. Jt. Dis.* (2013). 2015; Jun;73(2):83-9.

137. Levitan B., Yuan Z., Turpie A.G. [et al.] Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty // *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2014; Mar; 26; 10:157-67. doi: 10.2147/VHRM.S54714. eCollection 2014.
138. Levy J.H. Anty-inflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007; Feb; 21 (1): 89-101.
139. Li L., Wu H., Wu Y., Fu P., Ding Z. Perioperative blood management strategies for joint arthroplasty // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2015; Jun; 29(6): 772-6.
140. Li Z.J., Fu X., Xing D., Zhang H.F., Zang J.C., Ma X.L. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Spine J.* 2013; Sep; 22(9): 1950-7. doi: 10.1007/s00586-013-2774-9. Epub 2013 May 9.
141. Lieberman J.R., Pensak M.J. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty // *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2013; Oct; 2; 95(19):1801-11. doi: 10.2106/JBJS.L.01328.
142. Lisowska B., Maśliński W., Małdyk P., Zabek J., Baranowska E. The role of cytokines in inflammatory response after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2008; May; 28 (7): 667-71. Epub. 2007. Dec. 11.
143. Liu J., Ma C., Elkassabany N., Fleisher L.A., Neuman M.D. Neuraxial anesthesia decreases postoperative systemic infection risk compared with general anesthesia in knee arthroplasty // *Anesth. Analg.* 2013; Oct; 117(4): 1010-6. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a1bf1c. Epub 2013 Sep 10.
144. Loftus T.J., Spratling L., Stone B.A., Xiao L., Jacofsky D.J. A Patient Blood Management Program in Prosthetic Joint Arthroplasty Decreases Blood Use and Improves Outcomes // *J. Arthroplasty.* 2016; Jan; 31(1): 11-4. doi: 10.1016/j.arth.2015.07.040. Epub 2015 Aug 1.
145. Long A., Zhang L., Zhang Y. [et al.] Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2014; Oct; 38(3):299-305. doi: 10.1007/s11239-013-1046-1.
146. Lozano M., Basora M., Peidro L. [et al.] Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty // *Vox Sang.* 2008; Jul; 95(1): 39-44. doi: 10.1111/j.1423-0410.2008.01045.x. Epub 2008 Mar 18.
147. Macfarlane A.J., Prasad G.A., Chan V.W., Brull R. Does regional anesthesia improve outcome after total knee arthroplasty? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009; Sep; 467(9):2379-402. doi: 10.1007/s11999-008-0666-9. Epub 2009 Jan 7.

148. Mahan C.E., Kaatz S. Performance of new anticoagulants for thromboprophylaxis in patients undergoing hip and knee replacement surgery // *Pharmacotherapy*. 2012; Nov;32(11):1036-48. doi: 10.1002/phar.1133.
149. Mangano D.T., Miao Y., Vuylsteke A. [et al.] Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery // *JAMA*. 2007; Feb; 7; 297(5):471-9.
150. Markovic-Denic L., Zivkovic K., Lesic A., Bumbasirevic V., Dubljanin-Raspopovic E., Bumbasirevic M. Risk factors and distribution of symptomatic venous thromboembolism in total hip and knee replacements: prospective study // *Int. Orthop*. 2012; Jun;36(6):1299-305. doi: 10.1007/s00264-011-1466-5. Epub 2012 Jan 4.
151. Markuszewski J., Wierusz-Kozłowska M., Woźniak W., Leśniewska K., Sobieska M. Early acute phase response following total hip replacement // *Ortop. Traumatol. Rehabil*. 2009; Jul-Aug;11(4):324-32.
152. Martin F., Martinez V., Mazoit J.X. [et al.] Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation // *Anesthesiology*. 2008; Sep; 109(3): 484-90. doi: 10.1097/ALN.0b013e318182c2a1.
153. Mason S.E., Noel-Storr A., Ritchie C.W. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis // *J. Alzheimers Dis*. 2010; 22; Suppl 3:67-79. doi: 10.3233/JAD-2010-101086.
154. Mauermann W.J., Shilling A.M., Zuo Z. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis // *Anesth. Analg*. 2006; Oct;103(4):1018-25.
155. McCormack P.L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis // *Drugs*. 2012; Mar; 26; 72(5): 585-617. doi: 10.2165/11209070-000000000-00000.
156. McDonald S., Page M.J., Beringer K., Wasiak J., Sprowson A. Preoperative education for hip or knee replacement // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; May; 13;5:CD003526. doi: 10.1002/14651858.CD003526.pub3.
157. McGoldrick N.P., O'Connor E.M., Davarinos N., Galvin R., Quinlan J.F. Cost benefit analysis of the use of tranexamic acid in primary lower limb arthroplasty: A retrospective cohort

- study // *World J. Orthop.* 2015; Dec; 18; 6(11): 977-82. doi: 10.5312/wjo.v6.i11.977. eCollection 2015.
158. McHugh G.A., Campbell M., Luker K.A. Predictors of outcomes of recovery following total hip replacement surgery: A prospective study // *Bone Jt. Res.* 2013; Nov; 27; 2(11): 248-54. doi: 10.1302/2046-3758.211.2000206. Print 2013.
159. Melander B., Gliniecki G., Granstrand B. Hanshoff G. Biochemistry and toxicology of amikapron; the antifibrinolytically active isomer of AMCHA. (A comparative study with epsilon-aminocaproic acid) // *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* 1965; 22(4): 340-52.
160. Melvin J.S., Stryker L.S., Sierra R.J. Tranexamic acid in hip and knee arthroplasty // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015; Dec; 23 (12): 732-40.
161. Melvin J.S., Stryker L.S., Sierra R.J. Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015; Dec; 23(12): 732-40. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00223. Epub 2015 Oct 22.
162. Memtsoudis S.G., Besculides M.C., Gaber L., Liu S., González Della Valle A. Risk factors for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty: a population-based study // *Int. Orthop.* 2009; Dec; 33(6): 1739-45. doi: 10.1007/s00264-008-0659-z. Epub 2008 Oct 17.
163. Memtsoudis S.G., Sun X., Chiu Y.L. [et al.] Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients // *Anesthesiology.* 2013; May;118(5):1046-58. doi: 10.1097/ALN.0b013e318286061d.
164. Migita K., Bito S., Nakamura M. [et al.] Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study // *Arthritis Res. Ther.* 2014; Jul. 21;16(4): R154. doi: 10.1186/ar4616.
165. Mortazavi S.M., Kakli H., Bican O., Moussouttas M., Parvizi J., Rothman R.H. Perioperative stroke after total joint arthroplasty: prevalence, predictors, and outcome // *J. Bone Jt.Surg. Am.* 2010; Sep; 1;92(11):2095-101. doi: 10.2106/JBJS.I.00940.
166. Motififard M., Tahririan M.A., Saneie M., Badiei S., Nemati A. Low Dose Perioperative Intravenous Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. doi: 10. 1155/2015/948304
167. Nadler S.B., Hidalgo J.H., Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults // *Surgery.* 1962; Feb; 51(2): 224-32.
168. Neubauer J., Seligson D. Spinal anesthesia: exploring some common surgical myths // *J. Ky Med. Assoc.* 2002; Jul;100(7):286-91.

169. Newman S., Stygall J., Hirani S., Shaefi S., Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review // *Anesthesiology*. 2007; Mar; 106(3): 572-90.
170. Ng W.C., Jerath A., Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review // *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015; Vol. 47, no 4: 339-350.
171. Nickinson R.S., Board T.N., Kay P.R. Post-operative anxiety and depression levels in orthopaedic surgery: a study of 56 patients undergoing hip or knee arthroplasty // *J. Eval Clin. Pract.* 2009; Apr; 15(2): 307-10. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01001.x.
172. Nieto J.A., Espada N.G., Merino R.G., González T.G. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials // *Thromb. Res.* 2012; Aug;130(2): 183-91. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.011. Epub 2012 Mar 15.
173. Nishihara S, Hamada M. Does tranexamic acid alter the risk of thromboembolism after total hip arthroplasty in the absence of routine chemical thromboprophylaxis? // *Bone Jt. J.* 2015; Apr; 97-B(4): 458-62. doi: 10.1302/0301-620X.97B4.34656.
174. Nutescu E.A. Pharmacoeconomic implications of thromboprophylaxis with new oral anticoagulants after total hip or knee replacement in the USA // *Expert Opin Pharmacother.* 2013; Mar;14(4):525-34. doi: 10.1517/14656566.2013.774374.
175. O'Hara D.A., Duff A., Berlin J.A. [et al.] The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair // *Anesthesiology*. 2000; Apr; 92(4): 947-57.
176. Okamoto S., Nakajima T., Okamoto U. [et al.] A suppressing effect of e-amino-caproic acid on the bleeding of dogs, produced with the activation of plasmin in the circulatory blood // *Keio J. Med.* 1959; 8: 247-266
177. Okamoto S., Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis // *Keio J. Med.* 1962; 11: 105-115
178. Okamoto S., Sato S., Takada Y. [et al.] An active isomer [trans-form] of AMCHA and antifibrinolytic [antiplasminic] action in vitro and in vivo // *Keio J. Med.* 1964; 13: 177-185
179. Orri M., Boleslawski E., Regimbeau J.M. [et al.] Influence of Depression on Recovery After Major Noncardiac Surgery: A Prospective Cohort Study // *Ann. Surg.* 2015; Nov; 262(5):882-90. doi: 10.1097/SLA.0000000000001448.
180. Panchmatia J.R., Chegini S., Lobban C. [et al.] The routine use of tranexamic acid in hip and knee replacements // *Bull NYU Hosp. Jt. Dis.* 2012;70(4):246-9.

181. Park J.H., Rasouli M.R., Mortazavi S.M., Tokarski A.T., Maltenfort M.G., Parvizi J. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty // *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2013; Oct; 2;95(19):1777-83. doi: 10.2106/JBJS.L.01335.
182. Parker M.J., Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fractures. A pilot randomised controlled trial of 322 patients // *Injury.* 2015; Aug; 46(8):1562-6. doi: 10.1016/j.injury.2015.05.004. Epub 2015 May 21.
183. Parker M.J., Handoll H.H., Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; Oct; 18;(4):CD000521.
184. Pedersen A.B., Sorensen H.T., Mehnert F., Johnsen S.P., Overgaard S. Effectiveness and safety of different duration of thromboprophylaxis in 16,865 hip replacement patients-a real-world, prospective observational study // *Thromb. Res.* 2015; Feb;135(2):322-8. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.029. Epub 2014 Dec 3.
185. Phan D.L., Ani F., Schwarzkopf R. Cost Analysis of Tranexamic Acid in Anemic Total Joint Arthroplasty Patients // *J. Arthroplasty.* 2015; Oct; 9. pii: S0883-5403(15)00889-X. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.001. [Epub ahead of print]
186. Phan D.L., Rinehart J.B., Schwarzkopf R. Can tranexamic acid change preoperative anemia management during total joint arthroplasty? // *World J. Orthop.* 2015; Aug; 18; 6(7): 521-7. doi: 10.5312/wjo.v6.i7.521. eCollection 2015.
187. Poeran J., Rasul R., Suzuki S. [et al.] Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety // *BMJ.* 2014; Aug; 12; 349: g4829. doi: 10.1136/bmj.g4829.
188. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. [et al.] Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery // *Eur.Heart J.* 2009; 30; 2769-2812. doi: 10.1093/eurheartj/ehp337
189. Pöpping D.M., Elia N., van Aken H.K. [et al.] Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Surg.* 2014; Jun; 259(6): 1056-67. doi: 10.1097/SLA.0000000000000237.
190. Poultsides L.A., Gonzalez D.V.A., Memtsoudis S.G. [et al.] Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens // *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2012; Jan; 94(1):113-21. doi: 10.1302/0301-620X.94B1.27301.

191. Pow R.E., Vale P.R. Thromboprophylaxis in patients undergoing total hip and knee arthroplasty: a review of current practices in an Australian teaching hospital // *Intern Med. J.* 2015; Mar;45(3):293-9. doi: 10.1111/imj.12675.
192. Pugely A.J., Martin C.T., Gao Y., Belatti D.A., Callaghan J.J. Comorbidities in patients undergoing total knee arthroplasty: do they influence hospital costs and length of stay? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014; Dec; 472(12):3943-50. doi: 10.1007/s11999-014-3918-x. Epub 2014 Sep 5.
193. Pugely A.J., Martin C.T., Harwood J., Ong K.L., Bozic K.J., Callaghan J.J. Database and Registry Research in Orthopaedic Surgery: Part I: Claims-Based Data // *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2015; Aug. 5; 97 (15): 1278-87. doi: 10.2106/JBJS.N.01260.
194. Pugely A.J., Martin C.T., Harwood J., Ong K.L., Bozic K.J., Callaghan J.J. Database and Registry Research in Orthopaedic Surgery: Part 2: Clinical Registry Data // *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2015; Nov; 4; 97(21):1799-808. doi: 10.2106/JBJS.O.00134.
195. Ram G.G., Suresh P., Vijayaraghavan P.V. Surgeons often underestimate the amount of blood loss in replacement surgeries // *Chin. J. Traumatol.* 2014; 17(4): 225-8.
196. Randelli F., Cimminiello C., Capozzi M., Bosco M., Cerulli G.; GIOTTO Investigators. Real life thromboprophylaxis in orthopedic surgery in Italy. Results of the GIOTTO study // *Thromb.Res.* 2016; Jan; 137:103-7. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.007. Epub 2015 Nov 11.
197. Reikeras O., Sun J., Wang J.E., Aasen A.O. Postoperative serum attenuates LPS-induced release of TNF-alpha in orthopaedic surgery // *J. Orthop. Res.* 2007; Oct; 25(10):1395-400.
198. Ricket A.L., Stewart D.W., Wood R.C. [et al.] Comparison of Postoperative Bleeding in THA and TKA Patients Receiving Rivaroxaban or Enoxaparin // *Ann. Pharmacother.* 2016; Jan; 18. pii: 1060028015626435. [Epub ahead of print]
199. Roberts I., Shakur H., Coats T. [et al.] The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients // *Health Technol Assess.* 2013; Mar;17(10):1-79. doi: 10.3310/hta17100.
200. Rodgers A., Walker N., Schug S. [et al.] Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials // *BMJ.* 2000; Dec;16;321(7275):1493.
201. Rosencher N., Bonnet M.P., Sessler D.I. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies // *Anaesthesia.* 2007; Nov;62(11):1154-60.



202. Rübenaeker S., Kaiser J., Guschmann M. Compliance of patients undergoing thromboprophylaxis with enoxaparin: the COMFORT study // *Chirurg*. 2013; Mar; 84(3):235-42. doi: 10.1007/s00104-012-2443-2.
203. Sabate S., Gomar J., Castillo J., Villalonga A.; Grupo ANESCAT. Survey of anesthetic techniques used in Catalonia: results of the analysis of 23,136 anesthetics (2003 ANESCAT study) // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*. 2008; Mar; 55(3): 151-9.
204. Sander M., Spies C.D., Martiny V., Rosental C., Wernecke K.D. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis // *Critical Care*. 2010; 14: R148. <http://ccforum.com/content/14/4/R148>.
205. Sanz-Reig J., Parra Ruiz B., Ferrández Martínez J., Martínez López J.F. Single intravenous tranexamic acid dose to reduce blood loss in primary total knee replacement // *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol*. 2015; Dec; 29. pii: S1888-4415(15)00142-3. doi: 10.1016/j.recot.2015.11.004. [Epub ahead of print]
206. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. [et al.] RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // *Circulation*. 2014; Feb; 18;129(7):764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450. Epub 2013 Dec 16.
207. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. [et al.] Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N.Engl.J.Med*. 2009; Dec.; 10; 361(24):2342-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
208. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. [et al.] RE-MEDY Trial Investigators; RESONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med*. 2013; Feb;21;368(8):709-18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.
209. Schäfer T., Pritzkeleit R., Jeszenszky C. [et al.] Trends and geographical variation of primary hip and knee joint replacement in Germany // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; Feb; 21(2):279-88. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.006. Epub 2012 Dec 5.
210. Sharfman Z.T., Campbell J.C., Mirocha J.M., Spitzer A.I. Balancing Thromboprophylaxis and Bleeding in Total Joint Arthroplasty: Impact of Eliminating Enoxaparin and Predonation and Implementing Pneumatic Compression and Tranexamic Acid // *J. Arthroplasty*. 2015; Dec; 17. pii: S0883-5403(15)01103-1. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.046. [Epub ahead of print]

211. Shemshaki H., Nourian S.M., Nourian N., Dehghani M., Mokhtari M., Mazoochian F. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration // *Arch. Orthop. Traum. Surg.* 2015; Apr; 135(4): 573-88. doi: 10.1007/s00402-015-2189-7. Epub 2015 Mar 5.
212. Sizer S.C., Cherian J.J., Elmallah R.D., Pierce T.P., Beaver W.B., Mont M.A. Predicting blood loss in total knee and hip arthroplasty // *Orthop. Clin. North. Am.* 2015; Oct; 46(4): 445-59. doi: 10.1016/j.ocl.2015.06.002. Epub 2015 Aug 8.
213. Sobieraj D.M., Coleman C.I., Tongbram V. [et al.] Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins versus other anticoagulants in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacotherapy.* 2012; Sep;32(9):799-808. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01106.x. Epub 2012 Jun 28.
214. Sobieraj D.M., Coleman C.I., Tongbram V. [et al.] Comparative effectiveness of combined pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis versus either method alone in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacotherapy.* 2013; Mar;33(3):275-83. doi: 10.1002/phar.1206. Epub 2013 Feb 11.
215. Sobieraj D.M., Coleman C.I., Tongbram V. [et al.] Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery // *Comparative Effectiveness Reviews*, No. 49. P. 21. Rockville (MD): [Agency for Healthcare Research and Quality \(US\)](#); 2012; Mar.; Report No.: 12-EHC020-EF
216. Sobieraj D.M., Lee S., Coleman C.I. [et al.] Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2012; May; 156(10):720-7. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00423. Epub 2012 Mar 12.
217. Springer B.D., Odum S.M., Fehring T.K. What is the benefit of tranexamic acid vs reinfusion drains in total joint arthroplasty? // *J. Arthroplasty.* 2016; Jan; 31(1): 76-80. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.006. Epub 2015 Aug 18.
218. Stundner O., Chiu Y.L., Sun X. [et al.] Comparative perioperative outcomes associated with neuraxial versus general anesthesia for simultaneous bilateral total knee arthroplasty // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2012; Nov-Dec; 37(6): 638-44. doi: 10.1097/AAP.0b013e31826e1494.
219. Sun T., Wang X., Liu Z., Chen X., Zhang J. Plasma concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients // *Injury.* 2011; Jul; 42(7):707-13. doi: 10.1016/j.injury.2011.01.010. Epub 2011 Feb 23.

220. Tan J., Chen H., Liu Q., Chen C., Huang W. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty // *J. Surg. Res.* 2013; Oct; 184(2): 880-7. doi: 10.1016/j.jss.2013.03.099. Epub 2013 Apr 25.
221. Thorsberger M., Jensen T., Olesen J. [et al.] Opportunities for improvement: anticoagulation in patients undergoing total knee or hip replacement // *J.Orthop. Sci.* 2015; Nov;20(6):1036-45. doi: 10.1007/s00776-015-0762-0. Epub 2015 Aug 21.
222. Tripković B. Anesthesia for hip replacement surgery // *Med. Glas (Zenica)*. 2012; Feb; 9(1): 143-51.
223. Tripković B. Postoperative delirium after regional anesthesia // *Acta Med. Croatica*. 2012; Mar; 66(1): 23-7.
224. Turpie A.G.G., Haas S., Kreutz R. [et al.] A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment // *Thromb. Haemost.* 2014; Jan;111(1):94-102. doi: 10.1160/TH13-08-0666. Epub 2013 Oct 24.
225. Tzortzopoulou A., Cepeda M.S., Schumann R., Carr D.B. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; Jul; 16; (3): CD006883. doi: 10.1002/14651858.CD006883.pub2.
226. Ueno M., Sonohata M., Fukumori N., Kawano S., Kitajima M., Mawatari M. Comparison between topical and intravenous administration of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty // *J. Orthop. Sci.* 2016; Jan; 21(1): 44-7. doi: 10.1016/j.jos.2015.10.011. Epub 2015 Nov 18.
227. Ulrich S.D., Kyle B., Johnson A.J., Zywił M.G., Mont M.A. Strategies to reduce blood loss in lower extremity total joint arthroplasty // *Surg. Technol. Int.* 2010; Oct; 20: 341-7.
228. Urwin S.C., Parker M.J., Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials // *Br. J. Anaesth.* 2000; Apr;84(4):450-5.
229. Vel R., Udupi B.P., Prakash M.V.S.S., Adinarayanan S., Mishra S., Babu L. Effect of low dose tranexamic acid on intra-operative blood loss in neurosurgical patients // *Saudi J. Anaesth.* 2015; Jan-Mar; 9 (1): 42-48.
230. Verstraete M. Clinical application of inhibitor of fibrinolysis // *Drugs*. 1985; 29: 236-261
231. Vigna-Taglianti F., Basso L., Rolfo P. [et al.] Tranexamic acid for reducing blood transfusions in arthroplasty interventions: a cost-effective practice // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2014; May; 24(4): 545-51. doi: 10.1007/s00590-013-1225-y. Epub 2013 Apr 30.

232. Vissers M.M., Busmann J.B., Busschbach J.J., Bierma-Zeinstra S.M., Reijman M. Psychological factors affecting the outcome of total hip and knee arthroplasty: a systematic review // *Semin. Arthritis Rheum.* 2012; Feb; 41(4): 576-88. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.003. Epub 2011 Oct 28.
233. Waddell J., Johnson K., Hein W., Raabe J., FitzGerald G., Turibio F. Orthopaedic practice in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: results from the Global Orthopaedic Registry (GLORY) // *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ)*. 2010; Sep; 39(9 Suppl): 5-13.
234. Wanderer J.P., Rathmell J. Complex Information for Anesthesiologists Presented Quickly and Clearly. Knee and hip arthroplasty: Variations in use of regional anesthesia // *Anesthesiology*. 2014; March;120(6): A23.
235. Wang H., Shen B., Zeng Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled and prospective cohort trials // *Knee*. 2014; Dec; 21(6): 987-93. doi: 10.1016/j.knee.2014.09.010. Epub 2014 Oct 23.
236. Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G. [et al.] Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events // *J. Bone Jt. Surg. [Br.]* 2007; 89-B: 799-807.
237. Wasko M.K., Bobecka-Wesołowska K., Tomasiuk R., Kowalczewski J. Measurement of the inflammatory response in the early postoperative period after hip and knee arthroplasty // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; Oct;53(11):1785-92. doi: 10.1515/cclm-2014-1055.
238. Watt D.G., Horgan P.G., McMillan D.C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review // *Surgery*. 2015; Feb; 157(2):362-80. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.009.
239. Wells P.S., Borah B.J., Sengupta N., Supina D., McDonald H.P., Kwong L.M. Analysis of venous thromboprophylaxis duration and outcomes in orthopedic patients // *Am. J. Manag. Care*. 2010; Nov;16(11):857-63.
240. Whiting D.R., Gillette B.P., Duncan C., Smith H., Pagnano M.W., Sierra R.J. Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014; Jan; 472(1):66-72. doi: 10.1007/s11999-013-3134-0.
241. Wind T.C., Barfield W.R., Moskal J.T. The effect of tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in primary total knee arthroplasty // *J. Arthroplasty*. 2013; Aug; 28(7): 1080-3. doi: 10.1016/j.arth.2012.11.016. Epub 2013 Mar 28.

242. Wu C.L., Hsu W., Richman J.M., Raja S.N. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2004; May-Jun;29(3):257-68.
243. Wu Q., Zhang H.A., Liu S.L., Meng T., Zhou X., Wang P. Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34 randomized controlled trials // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2015; Apr; 25(3): 525-41. doi: 10.1007/s00590-014-1568-z. Epub 2014 Nov 28.
244. Wurnig C., Clemens A., Rauscher H. [et al.] Safety and efficacy of switching from low molecular weight heparin to dabigatran in patients undergoing elective total hip or knee replacement surgery // *Thromb. J.* 2015; Nov; 26; 13: 37. doi: 10.1186/s12959-015-0066-9. eCollection 2015.
245. Xie J., Lenke L.G., Li T. [et al.] Preliminary investigation of high-dose tranexamic acid for controlling intraoperative blood loss in patients undergoing spine correction surgery // *Spine J.* 2015; Apr; 1; 15(4): 647-54. doi: 10.1016/j.spinee.2014.11.023. Epub 2014 Nov 29.
246. Xu J., Chen X.M., Ma C.K., Wang X.R. Peripheral nerve blocks for postoperative pain after major knee surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;12:CD010937. doi: 10.1002/14651858.CD010937.pub2. Epub 2014 Dec 11.
247. Yang T., Liu X.Y., Wu X.M. Incidence of peri-operative anxiety and depression in patients and of risk factors // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009; Jun; 16; 89(23):1597-601.
248. Yoo M.J., Park H.G., Ryu J.W., Kim J.S. The Efficacy and Safety of Autologous Transfusion in Unilateral Total Knee Arthroplasty // *Knee Surg. Relat. Res.* 2015; Sep; 27(3): 168-72. doi: 10.5792/ksrr.2015.27.3.168. Epub 2015 Sep 1.
249. Zhang H., Chen J., Chen F., Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2012; Sep; 20(9):1742-52. doi: 10.1007/s00167-011-1754-z. Epub 2011 Nov 8.
250. Zhang J., Chen Z., Zheng J., Breusch S.J., Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis // *Arch. Orthop. Traum. Surg.* 2015; Jun; 135(6): 759-72. doi: 10.1007/s00402-015-2208-8. Epub 2015 Apr 9.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### АЛГОРИТМ ВЫБОРА СХЕМЫ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Транексамовая кислота при ортопедических операциях используется с целью:

1. Консервативного гемостаза
2. Минимизации местной и системной воспалительной реакции (противовоспалительный эффект).

Показанием для использования ТК с целью консервативного гемостаза являются операции с предполагаемой общей периоперационной кровопотерей от 15% ОЦК. Показанием для использования ТК с противовоспалительной целью являются крупные реконструктивно-пластические операции с повышенной травматичностью и (или) предполагаемой общей периоперационной кровопотерей более 20% ОЦК.

Противопоказания к использованию ТК определяются в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.

#### **Расчёт дозы и способы введения:**

Доза для разового введения устанавливается из расчёта 20 мг/кг и разводится на 100 – 250 мл 0,9% NaCl, после чего вводится посредством в/в инфузии в течение 15 – 20 минут. Общая суточная доза не должна превышать 4 г (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата).

Доза для схемы с дополнительным интраоперационным введением рассчитывается следующим образом: 4000 мг – (20 мг/кг x 2). Полученную дозу вводят без разведения через шприцевой дозатор со скоростью 10 мг/кг/час, начиная с момента хирургического разреза, до полного опорожнения шприцевого дозатора. В случаях, если операция заканчивается раньше, чем была введена вся дополнительная доза, введение прекращают, а остаток дозы уничтожают.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### ВАРИАНТЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ

Вариант выбора метода анестезиологической защиты определяется особенностями операции, потребностями реабилитационного периода и индивидуальными характеристиками пациента. Некоторые возможные варианты представлены в таблице Б.

Таблица Б – Варианты анестезиологической защиты

Операция	Анестезия	Послеоперационное обезболивание
<i>Эндопротезирование тазобедренного сустава</i>		
Первичное стандартное	СМА + однократная ИФБ	НПВП + опиоидные анальгетики по требованию*
	Общая анестезия + однократная ИФБ	НПВП + опиоидные анальгетики по требованию*
	СМА + продлённая ИФБ (интраоперационный болюс 0,5% ропивакаин 100 – 150 мг)	Продлённая ИФБ через установленный катетер болюсно от 1 до 3 раз (ропивакаин 0,2-0,5% 100 – 150 мг) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
	КСЭА	ПЭА (ропивакаин 0,2% - 5 – 10 мл/час через дозатор) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
	Общая анестезия + продлённая ИФБ (интраоперационный болюс 0,5% ропивакаин 100 – 150 мг)	Продлённая ИФБ через установленный катетер болюсно от 1 до 3 раз (ропивакаин 0,2-0,5% 100 – 150 мг) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
Расширенные вмешательства (ревизионное ЭТС, ДК, ЛСШБК и другие)	Общая анестезия + продлённая ИФБ (интраоперационный болюс 0,5% ропивакаин 100 – 150 мг)	Продлённая ИФБ через установленный катетер болюсно от 1 до 3 раз (ропивакаин 0,2-0,5% 100 – 150 мг) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию

## Продолжение таблицы Б

Операция	Анестезия	Послеоперационное обезболивание
<b>Эндопротезирование тазобедренного сустава</b>		
	КСЭА	ПЭА (ропивакаин 0,2% - 5 – 10 мл/час через дозатор или эластомерную помпу) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
<b>Эндопротезирование коленного сустава</b>		
Первичное стандартное	СМА + однократная ББН (интраоперационный болюс 0,5% ропивакаин 100 – 150 мг)	НПВП + опиоидные анальгетики по требованию*
	Общая анестезия + однократная ББН	НПВП + опиоидные анальгетики по требованию*
	КСЭА	ПЭА (ропивакаин 0,2% - 5 – 10 мл/час через дозатор или эластомерную помпу) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
	СМА + продлённая ББН (интраоперационный болюс 0,5% ропивакаин 100 – 150 мг)	Продлённая ББН (ропивакаин 0,2% - 5 мл/час через дозатор или эластомерную помпу) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
	Общая анестезия + продлённая ББН (интраоперационный болюс 0,5% ропивакаин 100 – 150 мг)	Продлённая ББН (ропивакаин 0,2% - 5 мл/час через дозатор или эластомерную помпу) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
Расширенные вмешательства	Общая анестезия + продлённая ББН (интраоперационный болюс 0,5% ропивакаин 100 – 150 мг)	Продлённая ББН (ропивакаин 0,2% - 5 мл/час через дозатор или эластомерную помпу) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию
	КСЭА	ПЭА (ропивакаин 0,2% - 5 – 10 мл/час через дозатор или эластомерную помпу) + НПВП + опиоидные анальгетики по требованию

\* В случаях ранней активизации (предполагается ходьба с костылями на 1 сутки после операции)