

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

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Руднов Владимир Александрович

Официальные оппоненты:

Корячкин Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением диагностики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Неймарк Михаил Израилевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул.

Ульрих Глеб Эдуардович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Ведущая организация: ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «____» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.102.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул.Ключевская, д.17, на сайте ВАК при Министерстве образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru и на сайте университета: www.usma.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 208.102.01
доктор медицинских наук, профессор
В.А.

Руднов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов 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 тромбозэмболические 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 этиологической, демографической структуры и коморбидного фона, а сами операции различаются объемом вмешательства и степенью травматичности (Р.М.Тихилов и др., 2012; L.A.Poultides et al., 2012, B.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).

Основными направлениями в обеспечении безопасности периоперационного периода являются:

1. Фармакологические методы уменьшения кровопотери
2. Медикаментозная профилактика ВТЭО
3. Оптимизация анестезиологической защиты
4. Снижение травматичности хирургического вмешательства
5. Ранняя реабилитация.

Наиболее результативным способом уменьшения кровопотери признано использование транексмовой кислоты (ТК), известно также о её противовоспалительном действии (K.Ker et al., 2013; S.F.Haghes et al., 2013; J.Poeran et al., 2014). Тем не менее, 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 тромбозэмболия в систему легочной артерии

(ТЭЛА). Наряду с этим целесообразность использования высоких доз ТК с целью уменьшения кровопотери представляется недостаточно обоснованной. Сведения, представленные в литературе о её дозозависимом эффекте при ортопедических операциях, являются противоречивыми, а данные об эффективности ТК в отношении минимизации воспалительной реакции крайне скудны (Z.J.Li et al., 2013; W.C.Ng et al., 2015). 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.

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). Несмотря на широкий выбор препаратов, рутинную профилактику ВТЭО нельзя признать удовлетворительной, о чём свидетельствуют результаты международных и российских многоцентровых исследований (А.Т.Cohen et al., 2008; А.И.Кириенко и др., 2011; В.С.Савельев и др., 2011). На сегодняшний день «золотым стандартом» в профилактике 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; W.Klauser, M.Dütsch, 2013). В этой связи разработка новых схем периоперационной профилактики представляется своевременной.

Таким образом, медикаментозная профилактика ВТЭО наряду с использованием ТК является распространённой клинической практикой при операциях эндопротезирования и предопределяет возможность одновременного использования препаратов, разнонаправленно влияющих на систему гемостаза. Однако вопрос о целесообразности подобного сочетания обсуждается, 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. Таким образом, система гемостаза представляется наиболее уязвимой в периоперационном периоде, а

необходимость её дальнейшего изучения в условиях фармакологического сопровождения актуальной (R.Guijarto et al., 2011; A.L.Ricket et al., 2016).

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. До настоящего времени в литературе нет убедительных сведений о преимуществе общей анестезии над регионарными методами в отношении их эффективности и безопасности, хотя тенденции последних 5 лет свидетельствуют об устойчивом смещении вектора предпочтений в пользу регионарных методов обезболивания при ортопедических операциях (S.G.Memtsoudis et al., 2013; B.A.Basques et al., A.C.Fields et al., 2015).

В этой связи представляется целесообразным обосновать концепцию анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания с позиции преэминентности и многокомпонентности, когда общие, регионарные или местные методы обезболивания рассматриваются не как отдельные виды (типы) анестезии, а как компоненты анестезиологической защиты, которые можно многовариантно сочетать или комбинировать, максимально используя преимущества каждого метода, адаптируя их возможности под конкретного пациента, особенности предстоящего вмешательства и потребности послеоперационного периода (D.M.Anastase et al., 2014). В рамках этой концепции представляет особый интерес потенциал регионарных методов обезболивания для коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с хроническим болевым синдромом, так как до недавнего времени этой проблеме не уделялось достаточного внимания (G.A.McHugh et al., 2013), 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, стало 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 суставов. 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 суставов. 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 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.
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 аналгезии 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 аналгезии 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», МАУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбург, 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. Материалы исследования использованы (в соавторстве) при создании медицинской технологии «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 тромбозмболических 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 источников (25 отечественных и 225 зарубежных авторов) и приложений А и Б. Диссертация иллюстрирована 64 рисунками и 58 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Общие сведения и дизайн исследования

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 эноксапарином 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.

Объектом исследования стали пациенты (750 человек) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, которым была выполнена операция тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов получено добровольное информированное согласие. 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.

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

Для решения поставленных в работе задач из 750 пациентов было сформировано 7 независимых выборок. Каждая выборка – это отдельное законченное исследование с самостоятельным дизайном. Результаты многоцентрового проекта содержат сведения о 1394 пациентах в виде сравнительного анализа исходов, полученных из выборки «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» с общероссийскими итогами, опубликованными в открытой печати. Общая структура работы представлена на рисунке 1.

Ретроспективный анализ данных (396 пациента)	Проспективные исследования (354 пациента)	Многоцентровой проект
- Выборка 1Р (n = 90) - Выборка 2Р (n = 169) - Выборка 3Р (n = 71) - Выборка 4Р (n = 66)	- Выборка 1П (n = 135) - Выборка 2П (n = 119) - Выборка 3П (n = 100)	Выборка УНИИТО (1394 пациента) в сравнении с общероссийскими данными

Буквой Р обозначены ретроспективные выборки, буквой П – проспективные

Рисунок 1 – Структура исследования

Ретроспективные данные были получены из реестра анестезий и архивных историй болезней ФГБУ «УНИИТО им В.Д. Чаклина» за период с марта 2007 по декабрь 2013 года методом сплошной нестратифицированной выборки по общим для всех ретроспективных данных, критериям соответствия¹:

1. Возраст – старше 18 лет
 2. Пол – мужчины и не беременные, не кормящие грудью женщины
- Непригодными к извлечению считались данные с указанием на:
1. Приём антикоагулянтов или антиагрегантов в течение 7 дней до операции, за исключением ацетилсалициловой кислоты в дозе до 100 мг.
 2. Тромбофилии и/или ВТЭО в анамнезе
 3. Наличие онкологической патологии
 4. Наличие декомпенсированной органной дисфункции
- Структура ретроспективных данных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура ретроспективных данных

Критерий	Выборка 1Р (n = 90)
Название	Эффективность и безопасность ТК при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава (общая популяция)
Фактор деления на группы	Использование ТК
Группы сравнения	Транексам (n = 45) Контроль (n = 45)
Глубина поиска	Март 2007 – август 2009
Критерий	Выборка 2Р (n = 169)
Название	Эффективность и безопасность ТК при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с идиопатическим (ИК) и диспластическим (ДК) коксартрозом
Фактор деления на группы	1. Использование ТК 2. Этиология основного заболевания
Группы сравнения	ИК Транексам (n = 51) ИК Контроль (n = 33) ДК Транексам (n = 44) ДК Контроль (n = 41)
Глубина поиска	Август 2007 – декабрь 2010
Критерий	Выборка 3Р (n = 71)
Название	Эффективность и безопасность общей и регионарной анестезии у пожилых пациентов с кардиальным риском при эндопротезировании тазобедренного сустава

¹ Дополнительные критерии соответствия для каждой из выборок приведены в главе 2 диссертации

Фактор деления на группы	Вид анестезии
Группы сравнения	ТВА с ИВЛ (n = 32) КСЭА (n = 39)
Глубина поиска	Январь 2009 – декабрь 2010
Критерий	Выборка 4Р (n = 66)
Название	Периферическая блокада как компонент анестезии и послеоперационного обезболивания при эндопротезировании коленного сустава
Фактор деления на группы	Вид анестезии
Группы сравнения	ОА (n = 12) ОА+ПИФБ (n = 17) ОА+ ПББН (n = 18) ОА+ ББН (n = 19)
Глубина поиска	Февраль 2013 – июль 2013

n – количество пациентов

Проспективные исследования, выполненные с апреля 2010 по июнь 2015 года, включали пациентов старше 18 лет за исключением беременных и кормящих грудью женщин².

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

Критерии исключения из статистического анализа:

1. Нарушение схемы лечения, предусмотренной протоколом исследования

² Дополнительные критерии включения для каждой из выборок приведены в главе 2 диссертации

2. Невыполнение более 20% анализов, предусмотренных протоколом лабораторного контроля.

По основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения, пациенты в исследуемых группах ретроспективных данных и проспективных исследований статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Структура проспективной части работы представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура проспективной части работы

Критерий	Выборка 1П (n = 135)
Название	Эффективность и безопасность ТК с позиции гемостаза и системного воспаления при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава и при расширенных вмешательствах на тазобедренном суставе
Метод деления на группы	Минимизация по прогностическим факторам
Фактор деления на группы	1. Характер оперативного вмешательства 2. Использование ТК 3. Режим дозирования ТК

Продолжение таблицы 2

Критерий	Выборка 1П (n = 135)
Группы сравнения	Транексам (n = 40) Контроль (n = 34) Интра ТК (n = 29) Стандарт ТК (n = 32)
Длительность наблюдения	14 дней
Критерий	Выборка 2П (n = 119)
Название	Пероральные антикоагулянты нового поколения в структуре медикаментозной профилактики ВТЭО на фоне рутинного применения ТК при эндопротезировании тазобедренного сустава
Метод деления на группы	Блоковая рандомизация (внутри 10 блоков) – randomization plan ID 17494 от 30.07.2012 года на www.randomization.com
Фактор деления на группы	Препарат для антикоагулянтной терапии
Группы сравнения	Ривароксабан (n = 40) Дабигатран (n = 41) Эноксапарин (n = 38)
Длительность наблюдения	35 дней
Критерий	Выборка 3П (n = 100)
Название	Влияние различных видов анестезиологической защиты на течение периоперационного периода при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов
Метод деления	Минимизация по прогностическим факторам

на группы	
Фактор деления на группы	Вид анестезии
Группы сравнения	ОА-ПББ (n = 35) КСЭА (n = 35) СМА-ПБ (n = 30)
Длительность наблюдения	14 дней

n – количество пациентов

Методы исследования

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

Объём интраоперационной кровопотери определяли гравиметрическим методом по Wangensteen в модификации Sacers с учётом поправочного коэффициента 30%; в послеоперационном периоде учитывали количество крови, излившейся по дренажам до 8 часов, следующих за операцией суток. Общую наружную кровопотерю за операционные сутки определяли суммированием интраоперационной и дренажной кровопотери. Для определения истинного объема периоперационного кровотечения с учётом внутренних и скрытых потерь производили расчёт экстравазального гемоглобина к 3 суткам после операции по методу Nadler с соавт.

Критерием для оценки безопасности периоперационного периода была выбрана частота интраоперационных и послеоперационных осложнений. При этом учитывали следующие события: летальный исход, критические и некритические инциденты, а также неблагоприятные последствия³.

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 суставах).

Потребность в наркотических анальгетиках определяли в течение операционных суток, начиная с момента поступления в ПИТ и до 08.00 часов следующего утра. Если пациенты получали разные наркотические анальгетики, расчёт производили в эквивалентных обезболивающих дозах морфина, принимая равными при в/м введении 10 мг морфина, 75 мг тримепредина и 100 мг трамадола.

Психосоциальный статус оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS накануне операции и на 7 сутки после вмешательства.

³ Определения для критического, некритического инцидента и неблагоприятного последствия приведены в разделе 2.5.1 диссертации

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.

Для определения признаков ТГВ 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. Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей выполняли перед выпиской больного из стационара (10-14 сутки после операции) и при наличии клинических признаков ТГВ. Исследование проводили на ультразвуковой диагностической системе «Siemens»-«ACUSON-CV70». Предоперационное УЗИ и послеоперационный скрининг через 35 дней пациенты выполняли по месту жительства.

Исследование показателей системы гемостаза 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). Тромбозластографию выполняли на аппарате TEG 5000 (Haemoscor, США).

Общий анализ крови определяли на автоматических анализаторах KX-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.

Концентрацию цитокинов измеряли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов BioSource (Бельгия), Nycult Biotech (Нидерланды), E-Bioscience (Австрия) и Bender Med Systems (Австрия). Для оценки локального воспаления – в сыворотке дренажной крови, для оценки системной воспалительной реакции – в сыворотке периферической крови.

Статистический анализ данных

Для анализа полученных данных использовали лицензионные копии программ: BIostat для IBM PC (Glantz SA, перевод на русский язык – М: «Практика», 1999); AnalystSoft Ink., StatPlus – программа статистического анализа. Версия 2009 (см. www.analystsoft.com/ru). Для вычисления квантилей функции В-распределения использовали пакет MATLAB, пакет расширения Statistics toolbox, встроенная функция betainv.

Во всех случаях уровень значимости P_α , при котором отвергалась нулевая гипотеза, был принят равным 0,05.

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 значения – $Min-Max$) в случаях, когда выборка не отвечала параметрам нормального распределения. Проверку на нормальность проводили критериями Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса, Шапиро-Уилко и Д'Агостино. Сравнение между двумя независимыми выборками осуществляли с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни при негауссовом распределении. Для сравнения трех и более групп в случае нормального распределения применяли дисперсионный анализ, в противном случае использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса; для последующих множественных сравнений – критерии Ньюмена-Кейлса или Данна.

При сравнении долей использовали критерий Z или двусторонний вариант точного критерия Фишера, либо критерий χ^2 . В случаях известных ограничений выполняли предварительное преобразование таблиц сопряженности, объединяя данные по схожим клиническим признакам, при необходимости применяли множественные попарные сравнения, вводили поправку Бонферрони. При сравнении качественных признаков в двух группах в ретроспективных выборках рассчитывали отношение шансов ($ОШ$) и его 95% ДИ, для проспективных выборок – относительный риск ($ОР$) с 95% доверительным интервалом ($ДИ$). Частоту событий представляли в виде процентов с указанием абсолютных величин, доли и её 95% ДИ.

Конфликт интересов

Многоцентровой проект «Территория безопасности от венозных тромбозмболических осложнений» проходил при поддержке компании «Санофи-Авентис». Автор сообщает о самостоятельном анализе данных, полученных из выборки «УНИИТО», и их сравнении с общероссийскими итогами, об отсутствии 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 «Bayег», и об отсутствии влияния представителей компании на анализ и результаты диссертационной работы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Транексамовая кислота как средство консервативного гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава

При ретроспективной оценке эффективности ТК в общей популяции больных (выборка 1Р, n=90), которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного (ЭТС) или коленного сустава (ЭКС), было установлено, что использование ТК сопровождалось статистически и клинически значимым снижением объёма наружной кровопотери ($p < 0,001$). Метод показал 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 «Транексам», медиана (Q1; Q3) её объёма составила 700 (500; 850) мл против 1100 (950; 1425) мл в группе «Контроль».

Снижение объёма кровопотери сопровождалось значимым уменьшением потребности в донорской крови. В группе «Транексам» показания к гемотрансфузии были выставлены только 2 из 45 пациентов (4% с 95% ДИ 0,5-15,2%), 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 41-74%). Всего в контрольной группе было перелито 57 доз донорской крови ($p < 0,001$). Потребность в аллогенной трансфузии, выраженная через ОШ = 0,03 (95% ДИ 0,01-0,16). Это свидетельствует о статистически значимой и многократно меньшей вероятности переливания донорской крови в группе «Транексам» по сравнению с контрольной.

В отличие от общей популяции больных, дальнейший субпопуляционный анализ ретроспективных данных (выборка 2Р, n=169), у пациентов с ИК или ДК выявил статистически значимое снижение не только наружной, но и общей периоперационной кровопотери с учётом внутренних и скрытых потерь (по методу Nadler) в условиях консервативного гемостаза ТК (рисунок 2).

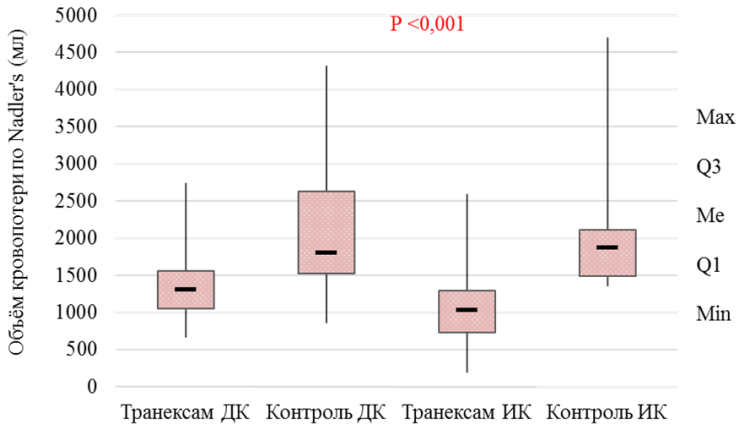


Рисунок 2 – Общая периоперационная кровопотеря (выборка 2Р)

Во всех случаях общая периоперационная кровопотеря статистически и клинически значимо превышала объём наружной кровопотери, зафиксированной в течение операционных суток ($p < 0,001$).

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 ($p = 0,723$) и колебалась в пределах от 16 до 50 мг/кг, среднее значение (СО) дозы ТК было 32 (8) мг/кг и 31(6) мг/кг для пациентов с ДК и ИК соответственно.

Результаты регрессионного анализа зависимости объёма кровопотери от общей суточной дозы ТК в популяциях больных с ДК и ИК представлены на рисунке 3.

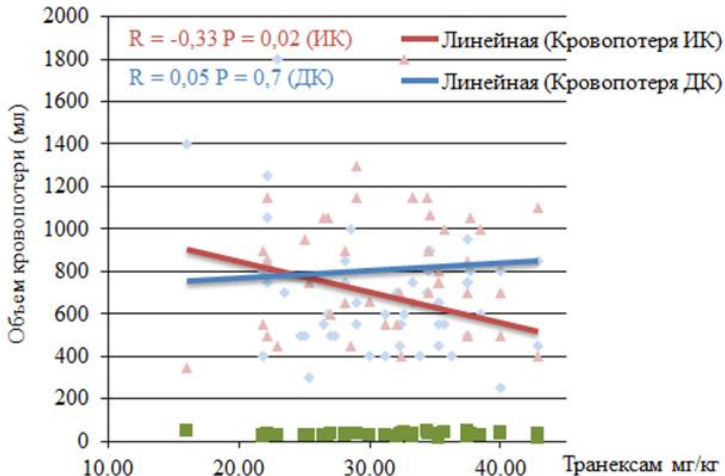


Рисунок 3 – Зависимость доза-эффект ТК (выборка 2Р)

Полученные данные свидетельствуют о статистически и клинически значимой зависимости доза-эффект ТК при стандартном первичном эндопротезировании у пациентов с ИК, в то время как при расширенных вмешательствах у пациентов с ДК такой зависимости не выявлено. Можно предположить, что при операциях повышенной травматичности её возможности в отношении минимизации кровопотери ограничены, в то время как при стандартном эндопротезировании представляет интерес определение максимально эффективной и безопасной дозы ТК.

Для проверки этого предположения в проспективном сравнительном исследовании (выборка 1П, $n=135$) мы оценили эффективность и безопасность различных режимов дозирования ТК при первичном стандартном эндопротезировании и при расширенных вмешательствах на тазобедренном суставе, таких как ревизионное эндопротезирование, артропластика при ДК и посттравматическом коксартрозе (ПТК) на фоне предшествующих операций.

В популяции пациентов, которым было выполнено стандартное первичное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава ($n=74$), 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 дренажного объёма

крови, в то время как интраоперационная кровопотеря статистически значимо не отличалась в исследуемых группах. Данные представлены на рисунке 4.

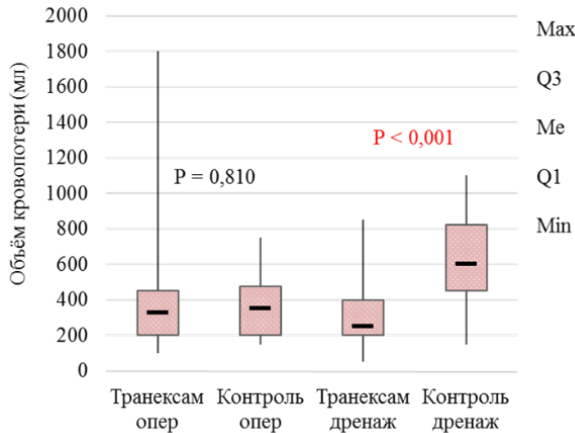


Рисунок 4 – Структура наружной кровопотери при стандартном первичном эндопротезировании (выборка 1П)

Полученные данные, вероятно, свидетельствуют не только об эффективности консервативного гемостаза, но также и о значительном улучшении хирургических технологий с момента извлечения ретроспективных выборок. Следует отметить, что разовая доза ТК у пациентов в проспективной выборке 1П 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. Данные на рисунке 5.

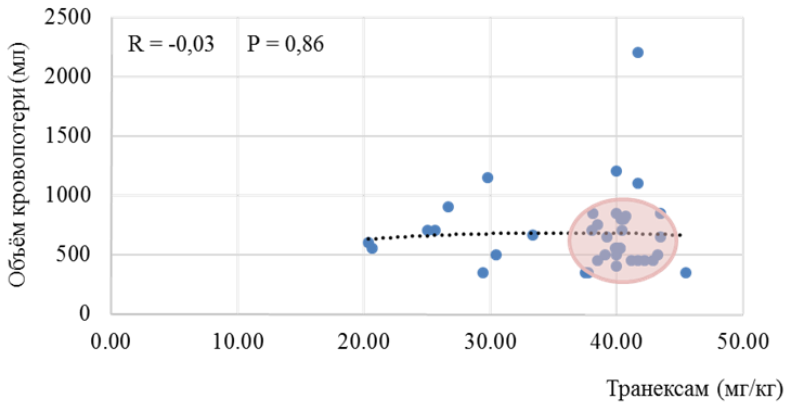


Рисунок 5 – Зависимость наружной кровопотери от дозы ТК

Учитывая избирательную эффективность метода в отношении снижения объёма дренажной кровопотери, была рассчитана зависимость между объёмом крови, излившейся по дренажам, 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 рисунке 6.

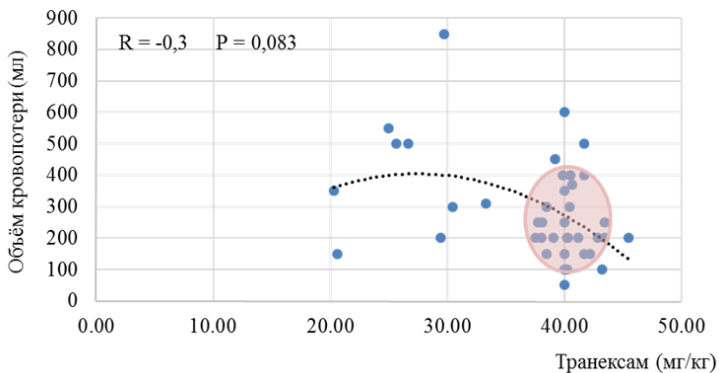


Рисунок 6 – Зависимость дренажной кровопотери от дозы ТК

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. Анализ осложнений не показал какой-либо причинно-следственной связи между выявленными в

послеоперационном периоде нежелательными последствиями и методом консервативного гемостаза ТК. Общая структура осложнений представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура осложнений при первичном стандартном эндопротезировании (выборка 1П)

Доля% (95% ДИ)

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

Для оценки эффективности и безопасности высоких доз ТК при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе 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 (проспективное исследование, выборка 1П, n=61).

Объём наружной кровопотери (как интраоперационной, так и дренажной) статистически значимо не различался в исследуемых группах. Принимая во внимание фармакологический профиль ТК, логично предположить, что дополнительное введение ТК возможно уменьшит объём внутренней неучтённой кровопотери при расширенных вмешательствах. Однако, рассчитанная по методу Nadler, кровопотеря статистически и клинически значимо не различалась в исследуемых группах ($p=0,893$). Медиана её объёма была одинаковой – 1400 мл, с интерквартильным размахом в группе «Интра ТК» 1000-1800 мл, а в группе «Стандарт ТК» – 1200-1600 мл. Потребность в переливании донорской крови также статистически значимо не отличалась в исследуемых группах ($p=0,523$, ОР=1,54 с 95% ДИ 0,55-4,33). Трансфузия аллогенных эритроцитов была осуществлена у 7 из 29 больных в основной группе (24%, 95% ДИ 10,3-43,5%) и у 5 из 32 – в контрольной (16%, 95% ДИ 5,2-32,8%). Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительное интраоперационное введение ТК не способствует уменьшению кровопотери при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе. Это подтверждают и результаты регрессионного анализа, которые продемонстрировали отсутствие зависимости между общей суточной дозой ТК и общей наружной кровопотерей. Таким образом, возможности ТК в отношении минимизации кровопотери при расширенных реконструктивных операциях ограничены общей суточной дозой 40 мг/кг, при режиме

дозирования 20 мг/кг дважды: за 20-30 мин до операции и через 6 часов после первой инфузии. Данные представлены на рисунке 7.

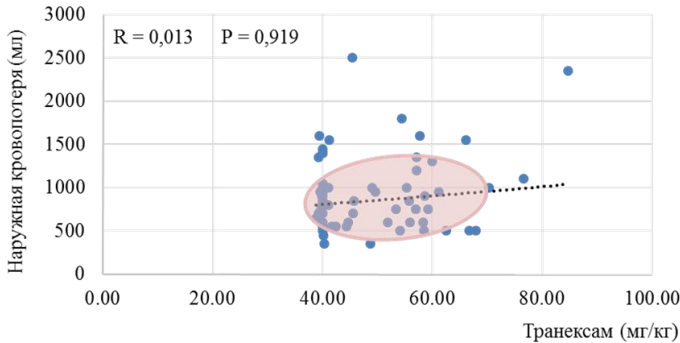


Рисунок 7 – Регрессионный анализ зависимости доза-эффект ТК при расширенных вмешательствах на тазобедренном суставе

Следует отметить, что использование высокой суточной дозы ТК (за счёт дополнительного интраоперационного введения) не сопровождалось увеличением риска осложнений (таблица 4).

Таблица 4 – Структура осложнений при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе (выборка 1П)

Доля% (95% ДИ)

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, результаты ретроспективного анализа данных и проспективного исследования свидетельствуют о том, что консервативный гемостаз с использованием ТК является эффективным и безопасным 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%). Использование ТК ассоциировано со снижением потребности в переливании донорской крови, так в общей популяции пациентов она составила всего лишь 6% (95% ДИ 2,5-11,3%) при стандартном первичном

эндопротезировании и 16,2% (95% ДИ 9,7-24,7%) в случаях расширенных реконструктивных вмешательств на тазобедренном суставе. Это, в свою очередь, позволило на 11% сократить затраты на трансфузионную терапию в общей популяции пациентов и минимизировать расходы на инфузионно-трансфузионную терапию у пациентов с ДК (на 51%).

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах

Анализ рутинной клинической практики по выборке из 1394 пациентов (выборка УНИИТО) показал, что по совокупности основных и дополнительных критериев большая часть пациентов 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 8.

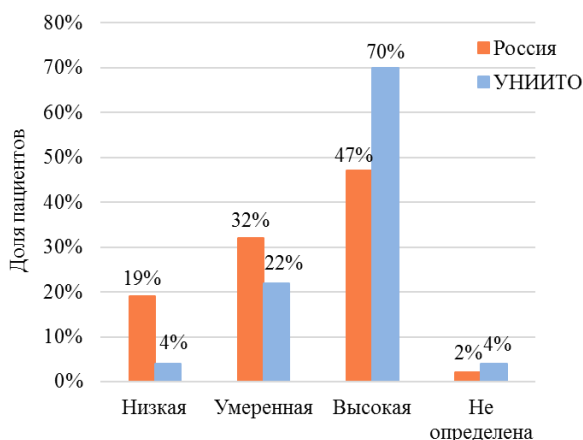


Рисунок 8 – Распределение больных по степени риска

Практически все пациенты – 84,1% (1172 из 1394) – получили медикаментозную профилактику ВТЭО, тем не менее 8% больных (112 из 1394) 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 большинства пациентов, при этом данные, полученные по выборке из УНИИТО, выгодно отличаются от общероссийских результатов (рисунок 9).

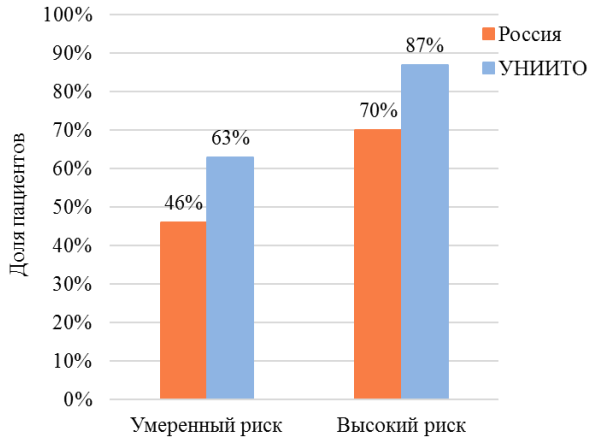


Рисунок 9 – Соответствие профилактики ВТЭО рекомендованным стандартам

Участие в общероссийском проекте позволило выявить ряд проблем, связанных с рутинной профилактикой ВТЭО на стационарном этапе. Это несоблюдение длительности терапии и отсутствие адекватных рекомендаций для амбулаторного этапа. Окончание исследования совпало с внедрением метода консервативного гемостаза ТК и появлением нового поколения пероральных антикоагулянтов (ривароксабан и дабигатран), что вызвало ряд вопросов о возможности их совместного применения. Мы оценили эффективность и безопасность новых схем профилактики ВТЭО на фоне рутинного использования ТК. Схемы представлены на рисунке 10.

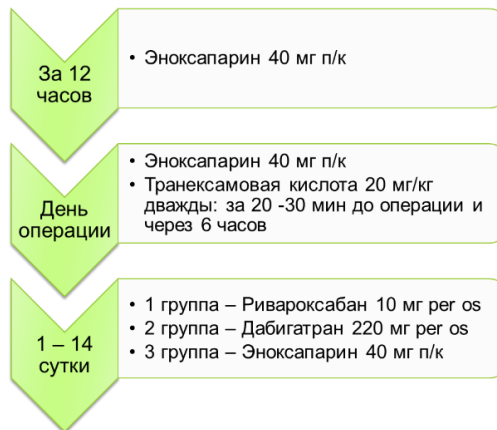


Рисунок 10 – Схемы профилактики ВТЭО и консервативного гемостаза

Объём наружной кровопотери на фоне консервативного гемостаза ТК статистически значимо не отличался в исследуемых группах ($p = 0,4$ для интраоперационной, дренажной и общей кровопотери). Найти значимые отличия по объёму наружной кровопотери на этом этапе маловероятно в силу того, что терапия антикоагулянтами также, как и схема фармакологического гемостаза были одинаковыми в течение операционных суток во всех исследуемых группах.

В этой связи представляет интерес оценка периоперационной кровопотери с учётом внутренних и скрытых потерь, определённой по методу Nadler на 3 сутки после операции. В группе «Ривароксабан» объём кровопотери был на 16% меньше, чем в группах «Дабигатран» (на 182 мл) и «Эноксапарин» (на 174 мл), при этом различия с контрольной группой были статистически значимыми ($p < 0,05$). Наибольший объём расчётной кровопотери оказался в группе эноксапарина, наименьший – в группе ривароксабана. Медиана (Q1; Q3) общего объёма 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.

Результаты анализа позволяют предположить, что различия в объёме кровопотери, вероятно, связаны с разной антикоагулянтной терапией в исследуемых группах и лучшим профилем безопасности для пероральных антикоагулянтов. Однако для проверки данной гипотезы требуется проведение отдельного исследования.

Анализ геморрагических осложнений и венозных тромбоэмболических событий не показал статистически значимых отличий по их частоте на стационарном этапе. Данные проиллюстрированы в таблице 5 и на рисунке 11.

Таблица 5 – Геморрагические осложнения в стационаре (выборка 2П)

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%

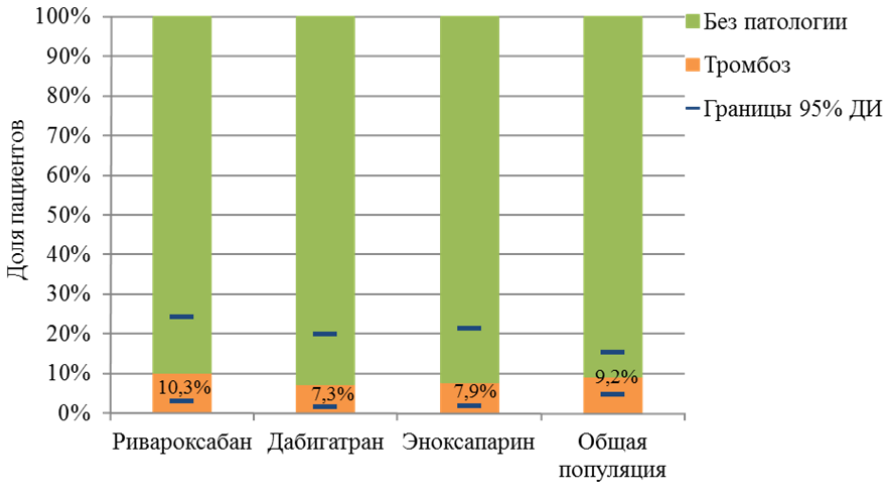


Рисунок 11 – Частота ВТЭО в стационаре (выборка 2П)

Следует отметить, что наблюдаемая частота возникновения тромбозов 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. Важно, что среди всех выявленных случаев тромбоза только два имели клиническую симптоматику, остальные же были находкой при проведении УЗИ. 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.

Очевидно, что своевременно не выявленные и не пролеченные тромбозы представляют серьезную опасность, а предсказать эмбологенность таких образований не представляется возможным. Это опасение подтверждается данными, полученными при анализе исходов ВТЭО через месяц (35 дней) после операции. Реканализация возникших в стационаре тромбозов, по данным УЗИ, наступила только у 3 из 8 обследованных пациентов, что составляет 37,5%, то есть менее, чем у половины больных (95% ДИ 8,5-75,5%).

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 дозе⁴, 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.

Структура профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе, предпочтения пациентов и частота осложнений после выписки из стационара представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура и эффективность амбулаторной профилактики ВТЭО

Группа	Дабигатран (n = 49)	Ривароксабан (n = 30)	Варфарин (n = 3)	Без терапии (n = 11)	Общая популяция (n = 93)
Доля	10,2%	3,3%	33%	0%	7,5%
95% ДИ	3,4-22,2%	0,1-17,2%	0,8-90,6%	0-28,5%	3,1-14,9%

Мы проанализировали удовлетворенность пациентов антикоагулянтной терапией в стационаре и на амбулаторном этапе, попросив оценить удобство применения препарата по следующей шкале: очень удобно, удобно, нейтрально, неудобно, затрудняюсь ответить.

В стационаре инъекционная форма препарата у большинства пациентов не вызывала неудобств, в то время как после выписки домой это же большинство предпочло таблетированный приём. Больные, принимавшие 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 предопределили комплаентность к терапии на амбулаторном этапе. Приверженность пациентов к рекомендованной профилактике продемонстрирована на рисунках 12 и 13.

⁴ На момент проведения исследования ривароксабан и дабигатран ещё не были зарегистрированы в России для лечения ТГВ, а только для профилактики ВТЭО после ортопедических операций



Рисунок 12 – Комплаентность к профилактике ВТЭО в стационаре



Рисунок 13 – Комплаентность к профилактике ВТЭО после выписки из стационара

Таким образом, результаты проведенного проспективного исследования свидетельствуют о том, что новые схемы медикаментозной тромбопрофилактики сравнимы по своей эффективности и безопасности с классической монотерапией эноксапарином и не сопровождаются дополнительным риском ВТЭО на фоне консервативного гемостаза ТК.

Состояние системы гемостаза на фоне различных режимов дозирования транексамовой кислоты и разных вариантов профилактики ВТЭО

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. Показатели плазменного звена гемостаза, отражающие 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 течение всего времени наблюдения находились в пределах референсного интервала, что свидетельствует о хорошем компенсаторном резерве, а наличие статистических отличий в данном случае не имеет какого-либо клинического значения (рисунок 14).

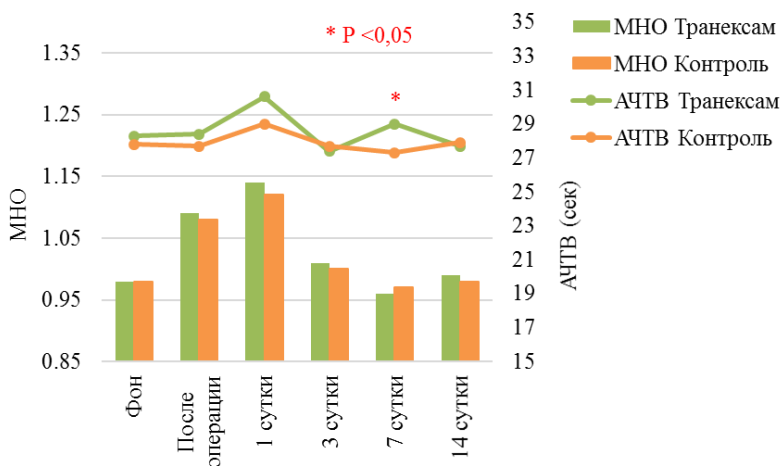


Рисунок 14 – Динамика показателей плазменного звена гемостаза при первичном стандартном эндопротезировании (выборка 1П)

Аналогичная динамика была зарегистрирована при операциях повышенной травматичности на тазобедренном суставе в условиях различных режимов дозирования ТК на фоне стандартной медикаментозной профилактики ВТЭО эноксапарином натрия.

Сравнительный анализ состояния системы гемостаза в условиях различных схем антикоагулянтной терапии на фоне рутинного применения

ТК (выборка 2П) продемонстрировал однонаправленную с выборкой 1П тенденцию изменений показателей плазменного звена гемостаза, при этом все показатели находились в пределах референсного интервала, а статически значимые отличия в группе «Дабигатран» были обусловлены фармакологическими свойствами препарата. Данные представлены на рисунке 15.

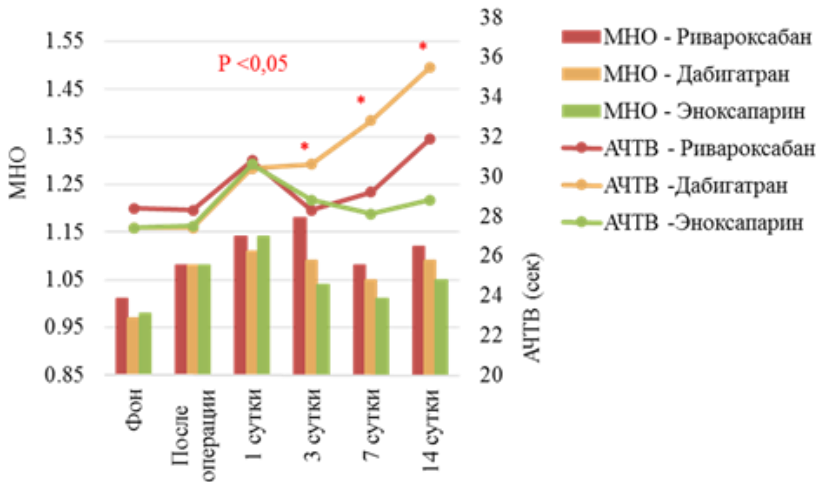


Рисунок 15 – Динамика показателей плазменного звена гемостаза (выборка 2П)

Динамика интегрального показателя АЧТВ в группе «Дабигатран» косвенно отражает механизм действия препарата, связанный с непосредственной инактивацией тромбина, что отчётливо проявляется в лабораторных изменениях тромбинового времени (ТВ), статистически значительно отличающегося от динамики ТВ в группах «Ривароксабан» и «Эноксапарин».

Представляется важным, что отклонения в лабораторных тестах всего лишь проявляют фармакологические особенности конкретного препарата (дабигатран) и клинически никак не отразились на частоте геморрагических осложнений. Данные продемонстрированы на рисунке 16.

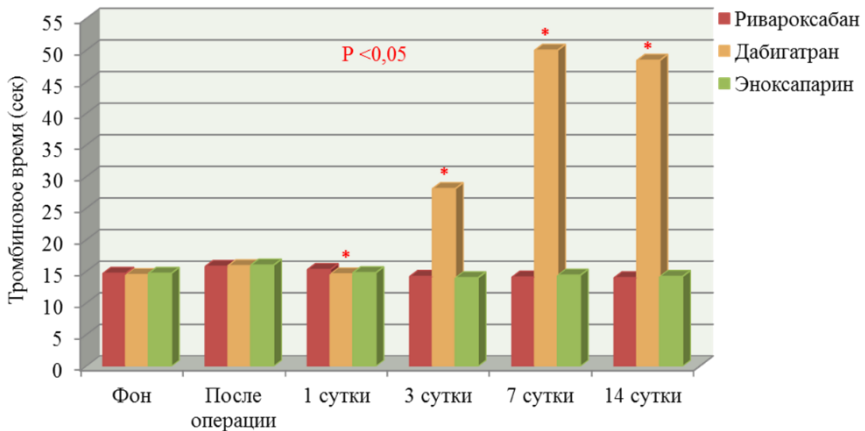


Рисунок 16 – Динамика тромбинового времени (выборка 2П)

Анализ показателей фибринолитической активности среди пациентов, которым было выполнено стандартное первичное ЭТС или ЭКС показал, что реализация фармакологического действия ТК сопровождается статистически значимым замедлением XII-а зависимого фибринолиза в течение 1 суток после операции, но не изменяет радикально типичную реакцию системы гемостаза на операционную травму и стресс.

Активность ТК сохраняется в плазме 7-8 часов, в тканях – не более 17 часов, в связи с чем дальнейшее замедление фибринолиза не может быть обусловлено использованием ТК. Учитывая период полувыведения ТК и время её последней инфузии после операции, представляется логичным, что изменение фибринолитической активности спустя сутки после операции не опосредовано действием ТК.

Начиная с 1 суток наблюдалось дальнейшее замедление фибринолиза, с минимальной активностью на 3 сутки после операции, однако никаких значимых различий в показателях лабораторного теста между группами в этом периоде времени и до выписки из стационара не выявлено. Низкая фибринолитическая активность в совокупности с увеличенным содержанием ПДФ в послеоперационном периоде ассоциирует с повышенным риском ВТЭО и является характерной особенностью больших ортопедических операций, но никак не связана с использованием ТК. Данные на рисунке 17.

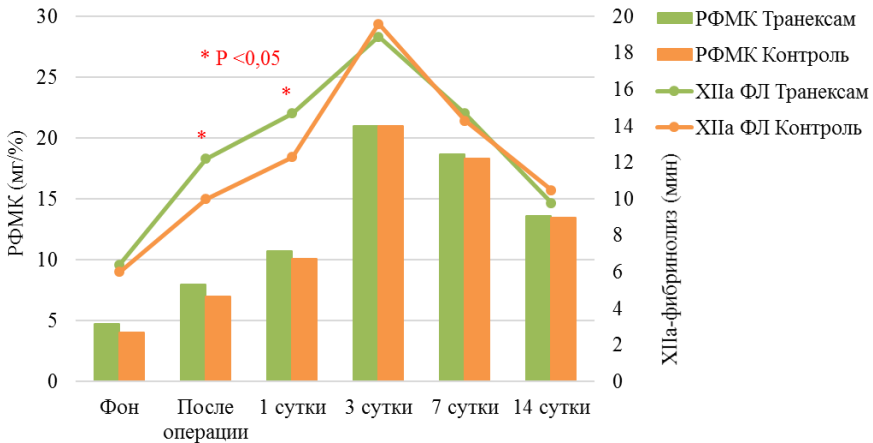


Рисунок 17 – Динамика показателей фибринолитической активности при первичном стандартном эндопротезировании

Динамика фибринолитической активности при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе также продемонстрировала типичный ответ на операционную травму и кровопотерю, сравнимую с динамикой у пациентов при стандартном первичном эндопротезировании. При этом дополнительное интраоперационное введение ТК не оказывало влияния на активность показателей фибринолиза в течение всего послеоперационного периода, а лабораторные показатели статистически и клинически значимо не отличались в исследуемых группах. Аналогичная тенденция с графической картиной, характерной для больших ортопедических операций, обнаружена при сравнении групп с различными вариантами профилактики ВТЭО на фоне рутинного применения ТК по стандартной схеме (20 мг/кг дважды: перед операцией и через 6 часов от момента первой инфузии препарата). При этом каких-либо статистически или клинически значимых отличий между группами за весь период наблюдения найдено не было.

В отличие от стандартных скрининговых тестов, метод тромбозластографии (ТЭГ) позволяет через интегральную оценку основных компонентов системы гемостаза определить её состояние в целом, оценить направленность патологических изменений и степень их компенсации.

Показатели коагуляционного каскада, выраженные через интегральный показатель коагуляционного индекса (CI) у пациентов в выборке 2П находились в пределах референсных значений в течение всего времени наблюдения, в связи с чем межгрупповые статистические отличия, выявленные на этапах исследования не имеют клинической значимости. Данные проиллюстрированы на рисунке 18.

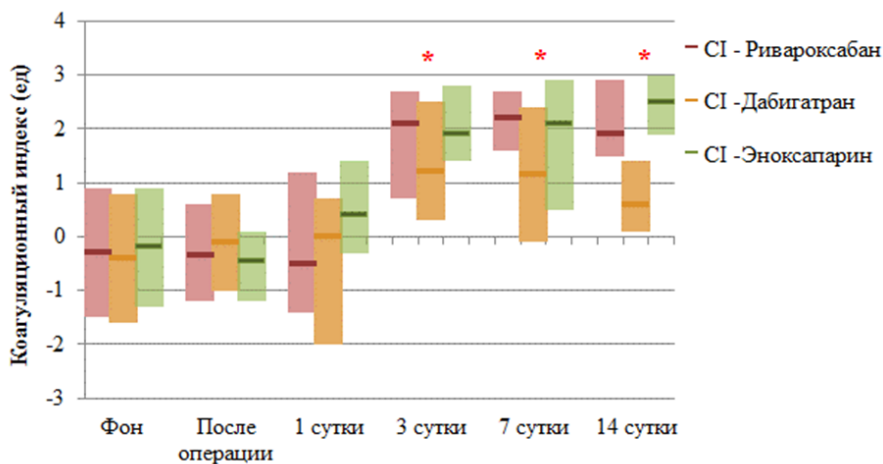


Рисунок 18 – Динамика коагуляционного индекса (выборка 2П)

Интегральные показатели фибринолитической активности продемонстрировали динамику, характерную для больших ортопедических вмешательств. 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). 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 (рисунок 19).

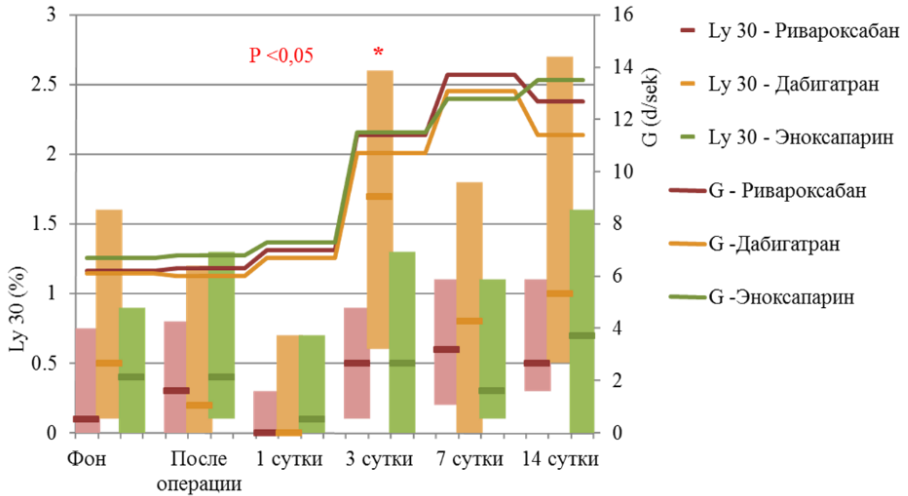


Рисунок 19 – Динамика фибринолитического компонента ТЭГ

Таким образом, 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. Использование представленных схем профилактики венозных тромбозов и периоперационной кровопотери представляется безопасным и не требует лабораторного контроля.

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 (проспективное исследование, выборка 1П).

У всех пациентов концентрация цитокинов, определённая в дренажной крови, была существенно ($p < 0,001$) выше, чем в сыворотке периферической

крови. Разница в концентрациях цитокинов между образцами, полученными из дренажной и периферической крови, была разительной. Так уровень интерлейкина-6 (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 β и фактора некроза опухолей α (TNF α) в дренажной крови достигала максимальных значений, в периферическом кровотоке их уровень находился ниже предела, детектируемого тест-системами. Таким образом, воспалительная реакция при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе в условиях применения ТК была ограничена преимущественно зоной локального повреждения, а степень выраженности системного ответа не превосходила маргинального уровня.

Тем не менее, в группе «Интра ТК», где во время операции дополнительно вводилась ТК (10 мг/кг/час), уровень ИЛ-8 в периферической крови был ниже, чем в группе «Стандарт ТК» на всех этапах послеоперационного наблюдения, равно как и концентрация растворимых рецепторов к ИЛ-6 (sIL6-R) и фактору некроза опухолей α (sTNF α -R), что свидетельствует о лучшем ограничении зоны локального воспаления и быстрее регрессии системной реакции на фоне высоких доз ТК. Полученные данные подтверждают зависимость от дозы противовоспалительный эффект ТК. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунках 20-22.

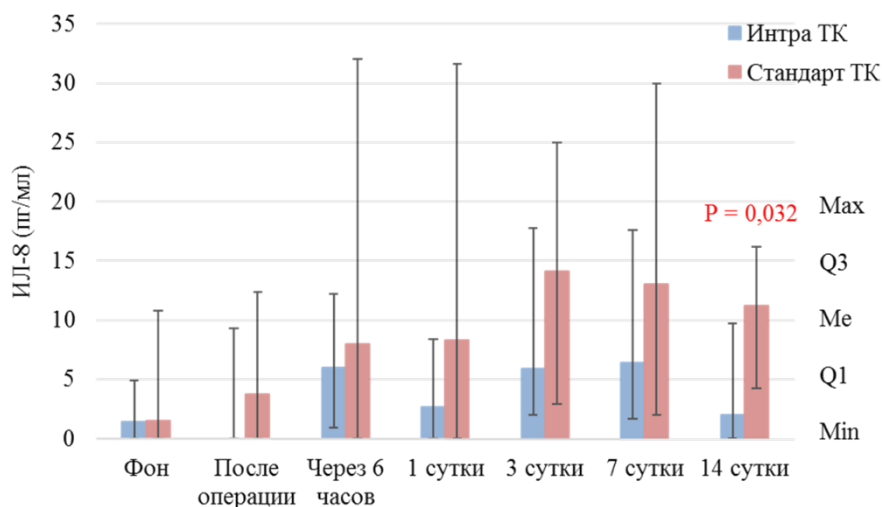


Рисунок 20 – Динамика ИЛ-8 в периферической крови (выборка 1П)

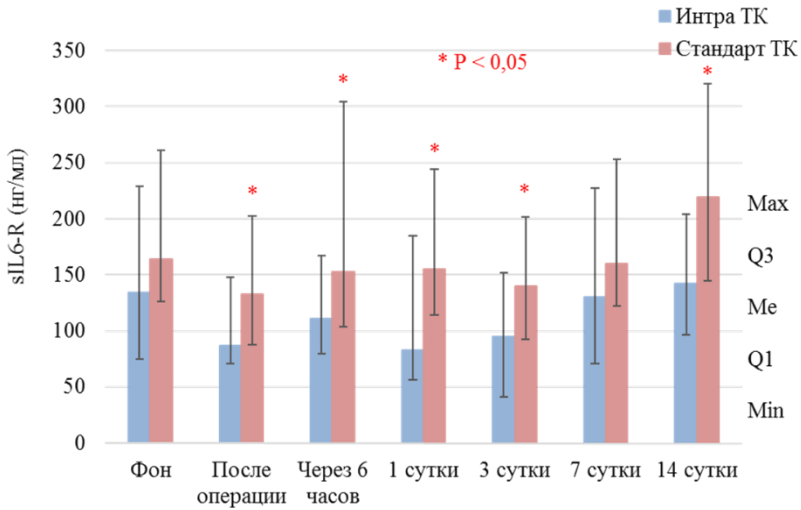


Рисунок 21 – Динамика концентрации sIL6-R в периферической крови

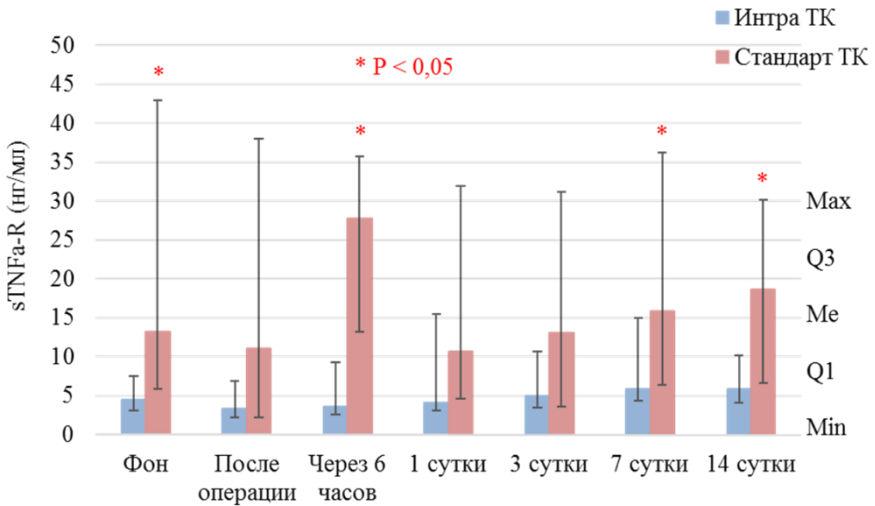


Рисунок 22 – Динамика концентрации sTNFα-R в периферической крови

Сравнительная оценка различных методов анестезиологической защиты с позиции безопасности анестезии и адекватности послеоперационного обезболивания

Популяция пациентов, в плановом порядке подвергающихся операции эндопротезирования, в основном представлена пожилыми больными, треть из которых имеют серьёзный коморбидный фон, представленный в основном заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Ограниченные функциональные резервы у этой категории пациентов диктуют необходимость тщательного подхода к выбору метода анестезии и послеоперационного обезболивания. Для решения поставленных в работе задач нами была проведена сравнительная оценка тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ (ТВА с ИВЛ) и комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) в рутинной практике (ретроспективный анализ, выборка 3Р).

Мы не обнаружили статистически значимых отличий по частоте осложнений во время операции между группами общей или регионарной анестезии, однако заметили, что среди всех осложнений наиболее часто наблюдалась брадикардия, которая в ряде случаев была гемодинамически значимой и отличалась резистентностью к атропину, что может быть обусловлено не диагностированным перед операцией синдромом слабости синусового узла (СССУ). Структура осложнений представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Структура интраоперационных осложнений (выборка 3Р)

Критерий	ТВА с ИВЛ (n=32)		КСЭА (n=39)		Р	ОШ (95% ДИ)
	Частота (%)	Доля, ед. (95% ДИ)	Частота (%)	Доля, ед. (95% ДИ)		
Гипотония	1/32 (3%)	0,03 (0-0,16)	3/39 (8%)	0,08 (0-0,21)	0,6	0,39 (0,04-4,1)
Потребность в вазопрессорах	1/32 (3%)	0,03 (0-0,16)	1/39 (3%)	0,03 (0-0,14)	1,0	1,23 (0,07-21)
Гипертензия	3/32 (9%)	0,09 (0-0,25)	2/39 (5%)	0,05 (0-0,17)	0,7	1,91 (0,3 – 13)
Брадикардия	3/32 (9%)	0,09 (0-0,25)	3/39 (8%)	0,08 (0-0,21)	1,0	1,24 (0,2 – 6,8)
Тахикардия	0/32 (0%)	0,0 (0-0,11)	3/39 (8%)	0,08 (0-0,21)	0,3	---
Аритмия	1/32 (3%)	0,03 (0-0,16)	0/39 (0%)	0,0 (0-0,09)	0,5	---

В послеоперационном периоде гипертензия чаще встречалась у пациентов, прооперированных в условиях ТВА с ИВЛ ($p < 0,001$), была зарегистрирована в 31% случаев (95% ДИ 12-50%), что было связано с моментом экстубации трахеи; в группе «КСЭА» эпизодов гипертензии не

отмечено (0% с 95% ДИ 0-9%). По другим осложнениям значимых отличий между группами не выявлено. Длительность остаточной анальгезии была больше, а потребность в наркотических анальгетиках меньше в группе ТВА с ИВЛ, что связано с рутинным использованием кетамина на момент извлечения выборки и его известными анальгетическими свойствами (рисунок 23).

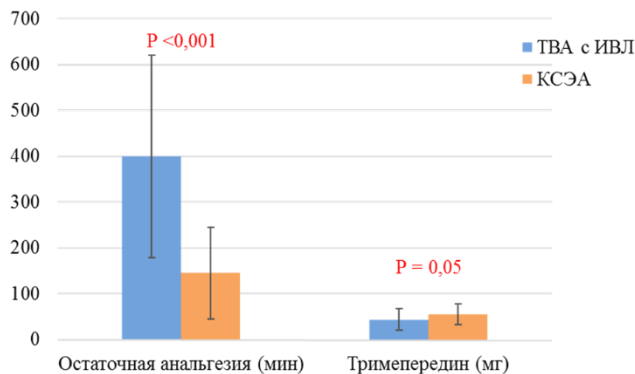


Рисунок 23 – Структура послеоперационной анальгезии (выборка 3Р)

Таким образом, общая и регионарная анестезия являются эффективными и безопасными способами обеспечения операций эндопротезирования у пожилых пациентов с кардиальным риском.

В ретроспективном анализе у пациентов при ЭКС (выборка 4Р) мы оценили возможности периферической блокады как компонента анестезии и послеоперационного обезболивания. Использование периферической блокады как основного анальгетического компонента сопровождалось статистически и клинически значимым снижением расхода анестетиков (рисунок 24).

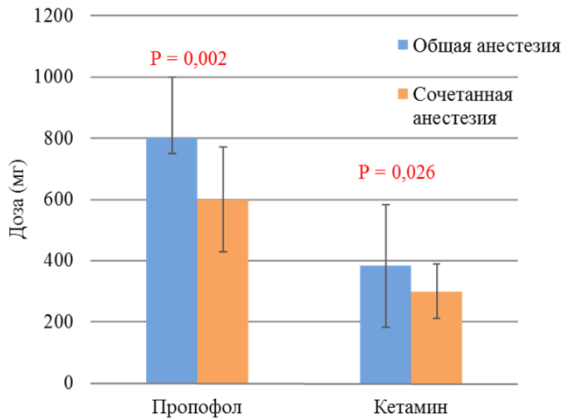


Рисунок 24 – Интраоперационный расход анестетиков (выборка 4Р)

Анализ осложнений в периоперационном периоде показал, что также, как и в выборке 3Р, гипертензия чаще сопровождала пациентов в условиях общей анестезии по сравнению с регионарными методами обезболивания ($p < 0,05$).

В ближайшем послеоперационном периоде использование периферической блокады нервных стволов ассоциировано со снижением потребности в наркотических анальгетиках, при этом продлённые методики показали преимущество над однократными способами регионарной анальгезии. Данные продемонстрированы на рисунке 25.

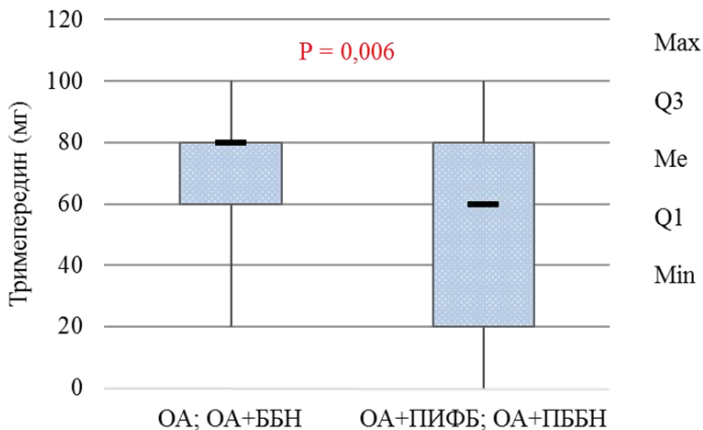


Рисунок 25 – Расход наркотических анальгетиков (выборка 4Р)

Для определения потенциала общих и регионарных методов обезболивания в структуре анестезиологической защиты нами был выполнен

сравнительный анализ различных вариантов общей, сочетанной и комбинированной анестезии при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов (проспективное исследование, выборка 3П).

Мы не нашли статистически значимых различий по частоте осложнений между группами сочетанной анестезии (ОА+ППБ) и комбинированными регионарными методами (КСЭА и СМА+ППБ). Однако, также, как и в ретроспективных выборках, обнаружили, что наиболее часто встречающимся осложнением периоперационного периода является брадикардия, которая во время операции была гемодинамически значимой более чем у половины пациентов и потребовала коррекции атропином.

Исходный уровень боли по шкале ВАШ статистически значимо не отличался в исследуемых группах ($p > 0,05$), при этом все пациенты имели хронический болевой синдром, а боль в движении подавляющее большинство участников исследования оценили, как среднюю или сильную. Преемственное использование регионарных методов в структуре послеоперационной аналгезии позволило достичь хорошего контроля над болью в ближайшем послеоперационном периоде, при этом продлённые методики показали преимущество по сравнению с однократными способами регионарного обезболивания через 6 часов после операции при оценке боли по ВАШ в покое ($p=0,012$) и на первые сутки после операции (рисунок 26).

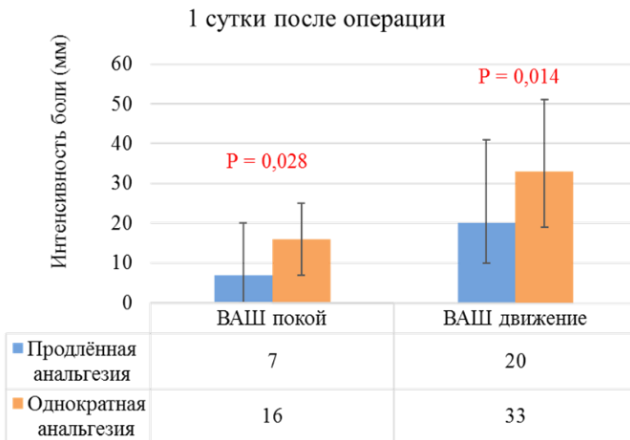


Рисунок 26 – Оценка интенсивности болевого синдрома на 1 сутки после операции (выборка 3П)

Продлённые методы регионарного обезболивания также ассоциированы с меньшей потребностью в наркотических анальгетиках в течение операционных суток по сравнению с однократной центральной и периферической нейроаксиальной блокадой ($p=0,015$).

Наличие хронического болевого синдрома и сопровождающее его «болевое поведение» нашло своё отражение в исходном психоэмоциональном статусе пациентов. Около трети пациентов – 27% (95% ДИ 17-37%), имели субклинический уровень тревоги по шкале HADS, а 16% (95% ДИ 9-24,5%) – клинически выраженную тревогу. Наличие субклинического и клинического уровня депрессии зарегистрировано у 29% больных (95% ДИ 20-38,6%). 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.

В послеоперационном периоде уровень тревоги, среди пациентов, получавших продлённые методы регионарной анальгезии, статистически значимо снижался (рисунок 27).

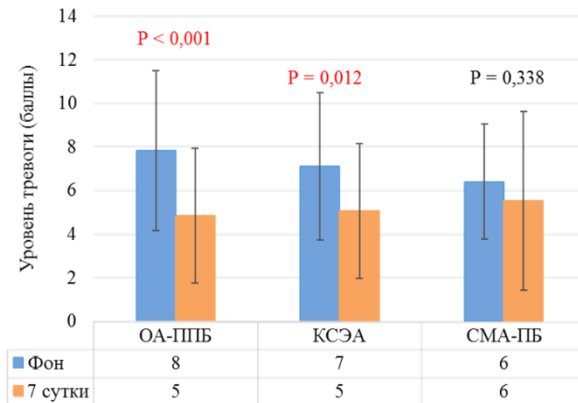


Рисунок 27 – Тревога по шкале HADS (выборка 3П)

Наилучший профиль в отношении стабилизации психоэмоционального статуса продемонстрировал метод КСЭА, который способствовал клинически и статистически значимому уменьшению как тревожности, так и депрессивных расстройств (рисунок 28).

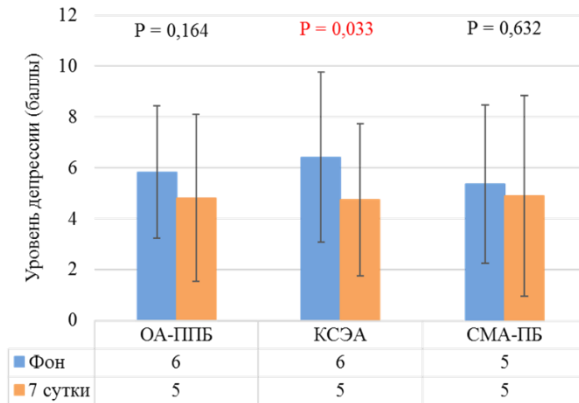


Рисунок 28 – Депрессия по шкале HADS (выборка 3П)

Таким образом, регионарные методы анальгезии являются эффективным и безопасным компонентом анестезиологического обеспечения и послеоперационной анальгезии при ЭТС и ЭКС, а продлённые методики имеют преимущество перед однократной центральной или периферической нейроаксиальной блокадой в отношении качества обезболивания и психоэмоционального комфорта пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Транексамовая кислота является эффективным и безопасным средством консервативного гемостаза при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. 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 тромбопрофилактики.
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. Пролонгированные 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.

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.
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.
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.
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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жирова Т.А. Фармакологический гемостаз с использованием транексамовой кислоты при операциях эндопротезирования крупных суставов // Сборник тезисов IX Съезда травматологов-ортопедов; под ред. акад. РАН и РАМН С.П.Миронова и д.м.н., проф. И.А.Норкина: в 3-х томах, г.Саратов, 15-17 сентября 2010. – Саратов: Изд-во «Научная книга»; ФГУ «СарНИИТО», 2010. – С.382-383.
2. Применение препарата Транексам при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава: медицинская технология / Р.М.Тихилов, Г.П.Котельников, И.И.Шубняков, Д.Г.Плиев, И.Л.Шлыков, **Т.А.Жирова**, Ю.В.Ларцев, А.В.Березин, Д.С.Кудашев, А.А.Мясоедов, М.И.Моханна, Е.Л.Кочегаров, А.Б.Серебряков; ФГУ «РНИИТО Р.Р. Вредена Росмедтехнологий», ФГУ «УНИИТО им. В.Д.Чаклина Росмедтехнологий», ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова Росмедтехнологий», ГОУ ВПО «Самарский ГМУ Росздрава». – СПб., 2010 – 19 с. (Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/284 от 30.07.2010)
3. Жирова Т.А., Комкин В.А. Фармакоэкономические аспекты применения транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с диспластическим коксартрозом // Вестник травматологии и ортопедии им.В.Д.Чаклина. – 2010. – № 3. – С.21-25.
4. Жирова Т.А., Мокиенко А.П. Выбор метода анестезии у пожилых пациентов с кардиальным риском при эндопротезировании тазобедренного сустава // Анестезиологическое обеспечение операций на суставах: тезисы 1-ой Всероссийской научно-практической конференции, г.Новосибирск, 11-23 марта 2011. – С.13-15.
5. Жирова Т.А. Применение транексамовой кислоты у пациентов с диспластическим коксартрозом при эндопротезировании тазобедренного сустава // Анестезиологическое обеспечение операций на суставах: тезисы 1-ой Всероссийской научно-практической конференции, г.Новосибирск, 11-23 марта 2011. – С.70-72.
6. Жирова Т.А. Возможности фармакологического гемостаза при эндопротезировании тазобедренного сустава // Научные тезисы Пленума Правления Федерации анестезиологов и реаниматологов России, Геленджик, 18-19 мая 2011 года. – 2011. – С.66-67.
7. **Жирова Т.А., Шлыков И.Л., Руднов В.А. Применение транексамовой кислоты при операциях эндопротезирования крупных суставов // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 3. – С.26-29.**
8. Стратегия антикоагулянтной профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании коленного сустава / Е.В.Рейно, Н.Л.Кузнецова, **Т.А.Жирова**, И.П.Антропова // Чаклинские чтения:

- материалы научно-практической конференции с международным участием. – Екатеринбург: ОАО «Аталанта», 2011. – С.109-111.
9. Комкин В.А., **Жирова Т.А.** Методы местной и регионарной анальгезии в терапии послеоперационной боли у пациентов ортопедического профиля // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2011. – № 1-2 (4). – С.123-126.
 10. **Опыт использования дабигатрана при эндопротезировании коленного сустава / Е.В.Рейно, Т.А.Жирова, Н.Л.Кузнецова, И.П.Антропова // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 2011. – № 3. – С.54-58.**
 11. **Влияние гипотензивной анестезии на функциональное состояние печени при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.И.Загреков, Т.А.Жирова, И.Ю.Ежов, А.В.Таранюк // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 3. – С.64-68.**
 12. **Савельев В.С. [и др.] Итоги проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений» / Т.А.Жирова // Флебология. – 2011. – Том 5, № 4. – С.4-9.**
 13. **Кириенко А.И. [и др.] Как проводят профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в хирургических стационарах (по итогам проекта «Территория безопасности») / Т.А.Жирова // Флебология. – 2011. – Том 5, № 4. – С.10-13.**
 14. **Жирова Т.А., Рейно Е.В. Опыт применения дабигатрана при эндопротезировании коленного сустава // Анестезиологическое обеспечение операций на суставах: сборник тезисов 2-ой Всероссийской научно-практической конференции, г.Новосибирск, 13-14 апреля 2012 года. – Новосибирск, 2012. – С.35-37.**
 15. **Жирова Т.А., Рейно Е.В. Опыт применения ривароксабана при эндопротезировании крупных суставов // Анестезиологическое обеспечение операций на суставах: сборник тезисов 2-ой Всероссийской научно-практической конференции, г.Новосибирск, 13-14 апреля 2012 года. – Новосибирск, 2012. – С.37-39.**
 16. **Жирова Т.А. [и др.] Профилактика венозных тромбозов в ортопедии. Рекомендации и реальная практика / Т.А.Жирова, Е.А.Зубков, Е.В.Рейно, А.А.Богаткин, О.А.Кузнецова, Т.М.Машинская // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С.142-144.**
 17. **Антропова И.П., Жирова Т.А., Бабушкин В.Н. Влияние транексамовой кислоты на функционирование системы фибринолиза при реконструктивных операциях на крупных суставах // Шестая Всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием), Москва, 31 января – 2 февраля 2013 года: материалы конференции. – М.: НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, 2013. – С.25-26.**

18. **Комкин В.А., Жирова Т.А., Руднов В.А. Оптимизация послеоперационного обезболивания с позиции контроля воспалительного ответа у пациентов ортопедического профиля // Фундаментальные исследования. – Часть 1.– 2013. – № 7. – С.105-108.**
19. Фармакоэкономическое обоснование применения пероральных антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов в ортопедии / Т.А.Жирова, В.Н.Бабушкин, М.С.Лыков, М.Н.Зырянов // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2013. – № 1-2. – С.65-69.
20. Лепешкина О.В., Макарова Э.Б., Жирова Т.А. Исследование противовоспалительного эффекта транексамовой кислоты у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава (предварительное сообщение) // Вестник травматологии и ортопедии Урала: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 10-12 октября 2013, г.Екатеринбург. – 2013. – № 3-4. – С.89-90.
21. **Местная однократная инфльтрационная анальгезия послеоперационной раны у пациентов после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов / В.А.Комкин, В.Н.Бабушкин, Т.А.Жирова, В.А.Руднов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – Часть 3. – С.524-529.**
22. **Периферическая блокада как компонент анестезии и послеоперационного обезболивания при эндопротезировании коленного сустава / Т.А.Жирова, А.П.Мокиенко, В.А.Комкин, М.В.Смышляев // Вестник национального медико-хирургического центра им.Н.И.Пирогова. – 2014. – Том 9, № 3. – С.67-70.**
23. **Новые пероральные антикоагулянты в структуре тромбопрофилактики на фоне рутинного использования транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава / Т.А.Жирова, М.С.Лыков, М.Н.Зырянов, В.Н.Бабушкин // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 6. – С.34-38.**
24. Жирова Т.А., Макарова Э.Б. Обоснование режима дозирования транексамовой кислоты при расширенных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе // Актуальные вопросы оказания травматолого-ортопедической помощи при травмах и заболеваниях костей и суставов: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ЧАКЛИНСКИЕ ЧТЕНИЯ – 2015», Екатеринбург, 22-23 октября 2015 года. – С.38-40.
25. Antropova I.P., **Zhirova T.A.**, Shlykov I.L. Haemostatic changes in blood in post major orthopaedic surgery patients under the condition of low molecular weight heparin and tranexamic acid treatment // 2nd Congress on

Controversies in Thrombosis & Hemostasis: Poster abstracts P04. – Barcelona, Spain, November 5-7, 2015. – P.45.

26. **Жирова Т.А., Макарова Э.Б., Руднов В.А. Эффекты транексамовой кислоты при расширенных реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Том 13, № 1. – С.30-37.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CI	Коагуляционный индекс
HADS	The hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)
sIL6-R	Растворимый рецептор к интерлейкину-6
sTNF α -R	Растворимый рецептор к фактору некроза опухолей α
TNF α	Фактор некроза опухолей α
ББН	Блокада бедренного нерва
ВАШ	Визуально-аналоговая шкала
ВТЭО	Венозные тромбозмболические осложнения
ДИ	Доверительный интервал
ДК	Диспластический коксартроз
ИК	Идиопатический коксартроз
ИЛ	интерлейкин
ИМ	Инфаркт миокарда
КСЭА	Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия
КСЭА	Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
ОА	Общая анестезия
ПББН	Продлённая блокада бедренного нерва
ПИТ	Палата интенсивной терапии
ПИФБ	Продлённая илиофасциальная блокада
ПТК	Посттравматический коксартроз
СМА	Спинномозговая анестезия
СССУ	Синдром слабости синусового узла
ТВ	Тромбиновое время
ТВА с ИВЛ	Тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией лёгких
ТГВ	Тромбоз глубоких вен
ТК	Транексамовая кислота
ТЭГ	Тромбоэластография
ТЭЛА	Тромбозмболия в систему легочной артерии
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЭКС	Эндопротезирование коленного сустава
ЭТС	Эндопротезирование тазобедренного сустава

ЖИРОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан
по решению диссертационного совета Д 208.102.01
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 17 марта 2016 года