

и миеломной болезнью больные АА и ИТП имеют достаточно высокие значения IL-2, который может участвовать в организации полноценного иммунного ответа на антигенный стимул.

Выводы. Таким образом, гипоксическая гипоксия, усиливая синтетические процессы, снижает концентрационный дисбаланс в цитокиновой сети. Использование гипоксической гипоксии в качестве дополнительного метода при лечении АА и ИТП не имеет побочных эффектов и противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Чижов А. Я. Гипоксические, гипокапнические, гиперкапнические состояния. – М., 2009.
2. Михайлова Е. А., Савченко В. Г., Арчуадзе Ш. З. // Пробл. гематол. – 2005. – № 1. – С. 16–25.

3. Раимжанов А. Р. Апластическая анемия и горный климат. – Бишкек, 2006.
4. Carstanjen D., Regentys M., Muller C. et al. // Exp. Hematol. – 2001. – Vol. 29. – P. 812–821.
5. Gaman A., Gaman G., Bold A. // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2009. – Vol. 50, N 4. – P. 669–674.
6. Moqattash S., Lutton J. D. // Exp. Biol. Med. – 2004. – Vol. 229. – P. 121–137.
7. Peyvandi F., Palla R., Lotta L. A. // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, N 9. – P. 1444–1447.
8. Xiao W., Koizumi K., Nishio M. et al. // Exp. Hematol. – 2002. – Vol. 30. – P. 1238–1247.

Поступила 30.06.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.273.53.03:616-005.6-084].036.8

А. П. Момот^{1,2}, Е. В. Григорьев³, Л. П. Цывкина^{1,2}, М. Ю. Панов³, И. В. Меркулов^{2,3}

МОНИТОРИНГ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАБИГАТРАНА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АРТРОПЛАСТИКИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Алтайский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России¹, ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава², ГУЗ Краевая клиническая больница³, Барнаул

Проведен анализ показателей системы гемостаза при приеме нового антикоагулянта дабигатрана этексилата в период после артропластики тазобедренного сустава. Определено, что среди коагуляционных методов исследования наиболее специфичным к действию дабигатрана является определение тромбинового или эхитоксового времени свертывания. С учетом низкой чувствительности последнего к антикоагулянтному действию D-димеров эхитоксовый тест представляется оптимальным при лабораторном мониторинге применения дабигатрана после ортопедических вмешательств.

Ключевые слова: система гемостаза, дабигатрана этексилат, лабораторный мониторинг, D-димеры, эхитоксовый тест

A.P. Momot, Ye.V. Grigoryeva, L.P. Tsyvkina, M.Yu. Panov, I.V. Merkulov

THE MONITORING OF APPLICATION OF DABIGATRAN AS A REMEDY OF PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AFTER HIP JOINT ARTHROPLASTY

The analysis was applied to the indicators of hemostasis system under application of new anticoagulant, dabigatran etexilat, after hip joint arthroplasty. It is established that among the coagulation methods analysis the most specific to the effect of dabigatran is the testing of thrombin and echitox time of coagulation. Considering low sensitivity of the echitox to anticoagulation effect of D-dimer, the echitox test is optimal for laboratory monitoring of application of dabigatran after orthopedic intervention.

Key words: hemostasis system, dabigatran etexilat, laboratory monitoring, D-dimer, echitox test

Антикоагулянты входят в число наиболее востребованных лекарственных средств в различных областях клинической медицины. Они влияют на гемостаз и используются для профилактики и терапии артериальных или венозных тромбозов. Знание их свойств и навыков терапевтического применения необходимо для того, чтобы достигнуть максимальной пользы и ограничить частоту осложнений, связанных с кровотечениями или парадоксальными эффектами при их применении, например с варфариновым некрозом кожи, тромбозами при гепарининдуцированной тромбоцитопении или обусловленным гепарином избыточным потреблением антитромбина III [5, 8].

Базовые задачи лабораторного контроля при использовании антикоагулянтов сводятся к обеспечению безопасности

такой терапии путем динамического измерения выраженности гипокоагуляции по показателям активированного частичного тромбопластинового времени – АПТВ/АЧТВ (при гепаринотерапии), оценке анти-Ха-активности (при приеме низкомолекулярных гепаринов) или использовании расчета международного нормализованного отношения по данным протромбинового теста (при контроле за приемом варфарина и его аналогов). Эффективность же антикоагулянтной терапии определяется по совершенно другим лабораторным критериям – динамичному снижению уровня маркеров тромбинемии, состоявшегося фибринообразования и фибринолиза [2–4].

Известные недостатки традиционно используемых антикоагулянтов – узкая терапевтическая широта (кумарины), зависимость от активности антитромбина III (гепарины), тромбоцитопения, остеопороз, ряд других побочных эффектов, привели к разработке нового поколения лекарственных средств, дающих более управляемые терапевтические эффекты [6, 9]. Одно из них – дабигатрана этексилат, который после регистрации в РФ (в сентябре 2009 г.) широко используется

Для корреспонденции:

Момот Андрей Павлович, д-р мед. наук, проф., рук. филиала
Адрес: 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1
Телефон: (3852) 689-800
E-mail:xyzan@yandex.ru

в ортопедических клиниках страны. По литературным данным, он обладает способностью при приеме per os прямо и с высокой специфичностью связывать тромбин, опосредованно блокировать индуцированное тромбином превращение фибриногена в фибрин и, что очень важно, не требует рутинного лабораторного контроля в отличие от варфарина и его аналогов [10, 13]. Пока зарегистрированным в европейском сообществе и РФ показанием для использования дабигатрана является тромбопрофилактика после замены крупных суставов, на очереди разрешение в РФ применения данного препарата для предупреждения системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий, имеются сообщения и о перспективности его использования при лечении венозных тромбозов и тромбоэмболий в общеклинической практике [7, 12]. Отрицание необходимости рутинного лабораторного контроля за приемом этого нового и перспективного антикоагулянта не означает общего отрицания контроля системы гемостаза при наблюдении за состоянием больных, проходящих тромбопрофилактику. Прежде всего это касается оценки эффективности применения данного фармакологического препарата, являющейся гарантом снижения вероятности тромбоэмболических осложнений в каждом конкретном случае.

Целью работы стал анализ спектра изменений показателей системы гемостаза при профилактическом применении дабигатрана после тотальной артропластики тазобедренного сустава.

Материалы и методы. В исследование включены 80 больных (26 мужчин и 54 женщины; средний возраст 56,2 ± 0,8 года), прошедших ортопедическое вмешательство. Контрольная группа была представлена 30 практически здоро-

выми лицами обоего пола сходного возраста. Дабигатран назначали per os в дозе 220 мг 1 раз в сутки (начиная с 110 мг через 1–4 ч после операции) на протяжении 4 нед послеоперационного периода. Накануне операции, на 5, 10 и 30-е сутки после оперативного вмешательства пациентам проводили лабораторное исследование системы гемостаза. Последнее включало оценку количества тромбоцитов в крови на гематологическом анализаторе DREW D3 (США), измерение АПТВ, протромбинового, тромбинового, лебетоксового и эхитоксового времени свертывания, активности анти-тромбина III (тест-системы и реагенты производства фирмы “Технология-стандарт”, Россия). Эти измерения проводили на базе коагулометра Sysmex CA-1500 (Япония) в соответствии с имеющимися рекомендациями [1]. Учет отклонений показателей коагуляционных тестов оценивали в ratio – отношении времени свертывания в с в опытном (у больного) и контрольном (у практически здорового человека) образцах плазмы крови. Дополнительно определяли уровень маркеров тромбинемии – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по ортофенантролиновому тесту, и свидетелей фибринолиза – D-димеров (твердофазный иммунометрический метод сэндвич-типа на оборудовании Nycocard Rider, Норвегия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Результаты исследования оценивали методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента и непараметрического корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. При проведении исследований выявили неодинаковые изменения показателей известных коагуляционных тестов в ответ на прием дабигатрана (табл. 1).

Таблица 1

Показатели коагуляционного гемостаза у больных при артропластике до и после приема дабигатрана

Срок обследования	Метод исследования гемостаза				
	тромбиновый тест, r***	эхитоксовый тест, r	АПТВ, r	протромбиновый тест, r	лебетоксовый тест, r
До операции* (1)	1,16 ± 0,02	1,15 ± 0,04	1,07 ± 0,01	1,05 ± 0,02	1,04 ± 0,02
Через 5 дней (2)	2,86 ± 0,22	2,04 ± 0,13	1,22 ± 0,04	1,05 ± 0,01	1,04 ± 0,04
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{1-2} > 0,5$	$p_{1-2} > 0,5$
Через 10 дней (3)	2,70 ± 0,22	1,66 ± 0,14	1,17 ± 0,03	1,04 ± 0,02	0,95 ± 0,04
	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-3} > 0,5$	$p_{1-3} < 0,05$
Через 30 дней (4)***	1,12 ± 0,07	1,10 ± 0,03	1,07 ± 0,03	0,99 ± 0,03	1,06 ± 0,04
	$p_{1-4} > 0,2$	$p_{1-4} > 0,2$	$p_{1-4} > 0,5$	$p_{1-4} > 0,1$	$p_{1-4} > 0,5$

Примечание. * – здесь и в табл. 2 показатели до приема дабигатрана; ** – ratio – отношение времени свертывания в с в опытном (у больного) и контрольном (у практически здорового человека) образцах бедной тромбоцитами плазмы крови; *** – приведены результаты после отмены антикоагулянта.

Среди исследованных показателей коагуляции тромбиновый и эхитоксовый тесты, а также АПТВ имели на фоне приема дабигатрана пролонгированное время свертывания (по средним данным, в 1,17–2,86 раза от контрольных величин). В наибольшей мере этот эффект был присущ методам, предусматривающим применение обычного тромбина или эхитокса. По механизму действия эхитокс активирует фактор II (протромбин), в результате чего образуется мейзотромбин (тромбин Em). Последний в отличие от обычного α-тромбина не блокируется гепарином и комплексом «гепарин–анти тромбин III» и способен свертывать не только обычный фибриноген, но и высокомолекулярные тромбинрезистентные его производные, так называемый остаточный, или сывороточный, фибриноген [1].

Время свертывания в протромбиновом и лебетоксовом тестах (с ядом гюрзы среднеазиатской – *Vipera lebetina turanica*) при приеме дабигатрана, напротив, практически не менялось, что соответствовало имеющимся литературным данным о действии данного лекарственного средства на параметры гемокоагуляции [14].

Определение других ведущих показателей системы гемостаза обозначило их известную реакцию на травму, не приводящую к венозному тромбозу или развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, поскольку выраженность снижения количества тромбоцитов и активности анти тромбина III была минимальной (табл. 2), а повышение концентрации фибриногена и

Таблица 2

Аналитические показатели гемостаза у больных при артропластике до и после начала тромбопрофилактики дабигатраном

Срок обследования	Метод исследования				
	количество тромбоцитов, · 10 ⁹ /л	концентрация фибриногена, г/л	активность анти тромбина III, %	количество РФМК, мг/100 мл	уровень D-димеров, нг/мл
До операции (1)	230,3 ± 4,6	3,26 ± 0,07	110,8 ± 1,8	6,01 ± 0,4	200,9 ± 21,8
Через 5 дней (2)	206,3 ± 4,3*	4,72 ± 0,12*	108,7 ± 1,71	12,6 ± 0,67*	515,4 ± 75,3*
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} > 0,2$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$
Через 10 дней (3)	309,5 ± 11,8*	4,46 ± 0,12*	106,5 ± 2,1	9,94 ± 0,6*	497,7 ± 47,2*
	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} > 0,1$	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
Через 30 дней (4)	н. д.	3,8 ± 0,13*	107,4 ± 1,71	9,44 ± 0,83*	395,6 ± 57,5*
		$p_{1-4} < 0,001$	$p_{1-4} > 0,1$	$p_{1-4} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,001$

Примечание. * – достоверность различий (p_{ij}) по сравнению с показателями в контроле не менее 0,05. Средний уровень D-димеров у практически здоровых людей (n = 30) 108,9 ± 11,5 нг/мл.

Таблица 3

Влияние различного уровня D-димеров на показания коагуляционных тестов на 5-е и 10-е сутки послеоперационного периода при профилактическом применении дабигатрана

Метод исследования	Уровень D-димеров в плазме крови больных (диапазон концентрации, средние значения для диапазона – ($\bar{X} \pm m$))		
	5-е сутки после операции		
	до 300 нг/мл, 205,9 ± 21,8 нг/мл	300–600 нг/ мл, 426,1 ± 15,6 нг/мл	> 600 нг/мл, 883,3 ± 74,9 нг/мл
Тромбиновый тест, r	2,37 ± 0,44	2,97 ± 0,55	4,61 ± 0,82*
Эхитоксовый тест, r	1,84 ± 0,19	2,02 ± 0,17	2,29 ± 0,26
АПТВ, r	1,20 ± 0,04	1,16 ± 0,04	1,22 ± 0,07
Протромбиновый тест, r	1,03 ± 0,03	0,99 ± 0,02	0,98 ± 0,06
Лебегоксовый тест, r	1,04 ± 0,05	1,03 ± 0,08	1,10 ± 0,07
	10-е сутки после операции		
	до 300 нг/мл, 209,1 ± 21,1 нг/мл	300–600 нг/ мл, 475,0 ± 25,0 нг/мл	> 600 нг/мл, 900,0 ± 96,3 нг/мл
Тромбиновый тест, r	2,28 ± 0,43	2,94 ± 0,48	3,53 ± 0,45**
Эхитоксовый тест, r	1,79 ± 0,28	1,6 ± 0,15	1,47 ± 0,22
АПТВ, r	1,14 ± 0,04	1,19 ± 0,04	1,23 ± 0,06
Протромбиновый тест, r	1,02 ± 0,03	0,99 ± 0,03	1,01 ± 0,05
Лебегоксовый тест, r	0,86 ± 0,08	0,97 ± 0,06	1,05 ± 0,06

Примечание. * – $p < 0,02$ по сравнению с показателями у больных на 5-е сутки после операции, у которых уровень D-димеров не превышал 300 нг/мл; ** – $p < 0,05$ по сравнению с показателями у больных на 10-е сутки после операции, у которых содержание D-димеров не превышало 300 нг/мл.

РФМК в подавляющем (96,3%) числе случаев при дуплексном ангиосканировании не сопровождалось визуальной регистрацией тромбоза вен нижних конечностей.

Тем не менее наличие внутрисосудистого свертывания крови документировалось у больных повышением в послеоперационном периоде уровня D-димеров – маркеров состоявшегося фибринообразования и последующего фибринолиза. По средним величинам полученных нами данных количество D-димеров резко (в 2,56 раза) нарастало в 1-е сутки после операции и постепенно снижалось в дальнейшем, оставаясь выше нормальных значений спустя 1 мес после оперативного вмешательства.

По результатам проведенного анализа оказалось, что показатели некоторых коагуляционных тестов зависели не столько от приема дабигатрана, сколько от содержания в плазме крови больных D-димера (табл. 3). В частности, гипокоагуляция по тромбиновому тесту соответствовала степени повышения концентрации D-димеров как на 5-е, так и на 10-е сутки наблюдений на фоне приема одной и той же дозы (220 мг/сут) дабигатрана с коэффициентом корреляции Спирмена (r) 0,43 ($p < 0,05$). О влиянии продуктов деградации фибриногена и фибрина, D-димеров на тромбиновое время давно известно, что объяснялось ингибирующим действием продуктов фибринолиза на самосборку фибринономеров [11].

В отличие от этого показателя эхитоксового теста в значительно меньшей степени зависели от содержания D-димеров и в большей степени были связаны с антиромбиновым эф-

Таблица 4

Показатели коагуляционных тестов D-димеров у больных с тромбозами вен нижних конечностей (5-е сутки после операции)

Показатель гемостаза	Б-ная Н.	Б-ной В.
Тромбиновый тест	18,9 с (контроль 17,3 с); $r = 1,09$	52,1 с (контроль 17,1 с); $r = 3,05$
Эхитоксовый тест	33,2 с (контроль 30,4 с); $r = 1,10$	32,5 с (контроль 28,2 с); $r = 1,18$
D-димеры	600 нг/мл	3500 нг/мл

фектом дабигатрана. Последнее может явиться основанием для выделения теста с использованием коагулазы яда эфы (эхитокс) как метода выбора для лабораторного мониторинга дабигатрана в условиях травмы и операции.

С целью иллюстрации сказанного ниже приводятся результаты лабораторного обследования 2 больных, у которых на 5-е сутки после операции был выявлен неокклюзионный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (табл. 4).

Из этих данных можно заключить, что сравниваемые коагуляционные тесты имели диаметрально противоположные результаты, которые, как выяснилось, были обусловлены низкой комплаентностью пациентов, негласно отказавшихся от приема дабигатрана. Эти больные немедленно были переведены на лечебные дозы эноксапарина, вводимые подкожно, что предотвратило более серьезные тромботические осложнения.

Заключение. Таким образом, среди имеющихся в лабораторном арсенале методов исследования тромбиновое время свертывания бедной тромбоцитами плазмы крови имеет максимальную чувствительность к эффектам дабигатрана, но оно в значительной мере зависит от активности фибринолитических реакций. Для отслеживания антикоагулянтной активности дабигатрана оптимальным является эхитоксовый тест прежде всего в клинических ситуациях с вероятным повышением уровня D-димеров, а также для выявления случаев негласного отказа пациентов от приема данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2008.
2. Вавилова Т. В., Воробьева Ю. К., Крупоккина И. Г. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 11. – С. 42–46.
3. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб., 2006.
4. Момот А. П., Баркаган З. С. // Клиническая геронтология. – 2007. – № 4. – С. 44–49.
5. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд. – М., 2005. – Т. 3.
6. Хорев Н. Г., Момот А. П., Залозный Д. А. // Фарматека. – 2010. – № 18–19. – С. 20–26.
7. Connolly J., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151.
8. Geerts W. H., Pineo G. F., Heit H. A. et al. // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 381–453.
9. Gross P., Weitz J. // Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 86. – P. 139–146.
10. Russell D., Roger D., Bergqvist D. // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2009. – Vol. 15, N 4. – P. 377–388.
11. Scheraga H. A. // Molecular biology of fibrinogen a fibrin. – New York, 1983. – P. 330–343.
12. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2342–2352.
13. Stangier J. // Clin. Pharmacokinet. – 2008. – Vol. 47. – P. 285–295.
14. van Ryn J., Stangier J., Haertter S. et al. // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 103, N 6. – P. 1116–1127.

Поступила 22.04.11