

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ В ОРТОПЕДИИ

[А.П. Момот¹, Е.В. Григорьева³, Л.П. Цывкина¹, М.Ю. Панов³, И.В. Меркулов²](#)

¹Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития
России (г. Барнаул)

²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Барнаул)

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул)

Проведен анализ показателей системы гемостаза при приеме антикоагулянта — дабигатрана этексилата после артропластики тазобедренного сустава. Определено, что из числа коагуляционных методов исследования гемостаза наиболее специфичным к действию дабигатрана является определение тромбинового или эхитоксового времени свертывания. Учитывая низкую чувствительность 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.

Момот Андрей Павлович — доктор медицинских наук, профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-800, e-mail: xyzan@yandex.ru

Григорьева Елена Владимировна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-880, e-mail: jeniagrigoriev@mail.ru

Цывкина Людмила Петровна — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-800

Панов Михаил Юрьевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-800, e-mail: panov_mihail@mail.ru

Меркулов Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский

Введение. 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 [6].

Базовые задачи лабораторного контроля при использовании антикоагулянтов сводятся к обеспечению безопасности такой терапии путем динамического измерения выраженности гипокоагуляции по показателям активированного парциального тромбопластинового времени — АПТВ/АЧТВ (при гепаринотерапии), оценке анти-Ха активности (при приеме низкомолекулярных гепаринов) или использованием расчета международного нормализованного отношения — МНО 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, обладающих более управляемыми терапевтическими эффектами [5]. Одно из них — дабигатрана этексилат, который после регистрации в РФ (в сентябре 2009 года) широко используется в ортопедических клиниках страны. Он обладает способностью при приеме *per os* прямо и с высокой специфичностью связывать тромбин и, как считается, не требует рутинного лабораторного контроля в отличие от варфарина и его аналогов [7]. Пока зарегистрированным в Европейском сообществе и РФ показанием для использования дабигатрана является тромбопрофилактика после замены крупных суставов, на очереди — разрешение в РФ к применению для предупреждения системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий, имеются сообщения и о перспективности его использования при лечении венозных тромбозов и тромбоэмболий в общеклинической практике [9]. Между тем, отрицание необходимости рутинного лабораторного контроля за приемом этого нового и перспективного антикоагулянта не означает общее отрицание 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 явился анализ спектра изменений показателей системы гемостаза при профилактическом применении дабигатрана после артропластики тазобедренного сустава.

Материалы и методы. В исследование включены 122 больных (51 мужского и 71 женского пола, средний возраст $53,9 \pm 1,0$ год), прошедших ортопедическое вмешательство. Контрольная группа была представлена 50 практически здоровыми донорами обоего пола сходного возраста. Дабигатран назначался *per os* в дозе 220 мг 1 раз в сутки (начиная с 110 мг через 1–4 часа после операции) на протяжении четырех недель послеоперационного периода. Больным накануне операции, на 5, 10 и 30-е сутки после оперативного вмешательства, проводилось лабораторное исследование системы гемостаза. Последнее включало в себя оценку количества тромбоцитов в крови на гематологическом анализаторе Drew D3 (США), измерение АПТВ, протромбинового,

тромбинового, лебетоксового и эхитоксового времени свертывания, активности антитромбина III (тест-системы фирмы «Технология-Стандарт», Россия). Эти измерения проводились на коагулометре Sysmex CA-1500 (Япония) в соответствии с имеющимися рекомендациями [1]. Учет отклонений показателей коагуляционных тестов оценивался в «ratio» — отношении времени свертывания в сек в опытном (у больного) и контрольном (у практически здорового человека) образцах плазмы крови. Дополнительно определялся уровень маркеров тромбинемии — растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по ортофенантролиновому тесту и свидетелей фибринолиза — D-димеров (твердофазным иммунометрическим методом на оборудовании NycoCard Rider, Норвегия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Результаты исследования оценивались методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента (t) и непараметрического корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования выявили неодинаковые сдвиги показаний известных коагуляционных тестов в ответ на прием дабигатрана (табл. 1).

Таблица 1

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

Сроки обследования	Методы исследования гемостаза				
	Тромбиновый тест, ratio	Эхитоксовый тест, ratio	АПТВ, ratio	Протромбиновый тест, ratio	Лебетоксовый тест, ratio
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 $P_{1-2} < 0,001$	2,04 ± 0,13 $P_{1-2} < 0,001$	1,22 ± 0,04 $P_{1-2} < 0,01$	1,05 ± 0,01 $P_{1-2} > 0,5$	1,04 ± 0,04 $P_{1-2} > 0,5$
Через 10 дней (3)	2,70 ± 0,22 $P_{1-3} < 0,001$	1,66 ± 0,14 $P_{1-3} < 0,01$	1,17 ± 0,03 $P_{1-3} < 0,01$	1,04 ± 0,02 $P_{1-3} > 0,5$	0,95 ± 0,04 $P_{1-3} < 0,05$
Через 30 дней (4) **	1,12 ± 0,07 $P_{1-4} > 0,2$	1,10 ± 0,03 $P_{1-4} > 0,2$	1,07 ± 0,03 $P_{1-4} > 0,5$	0,99 ± 0,03 $P_{1-4} > 0,1$	1,06 ± 0,04 $P_{1-4} > 0,5$

Примечание: * — здесь и в табл. 2 показатели до приема дабигатрана, ** — здесь и в табл. 2 приведены результаты после отмены антикоагулянта

Из числа 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-антитромбин III» и способен свертывать не только обычный фибриноген, но и высокомолекулярные тромбин-резистентные его производные, так называемый, остаточный или сывороточный фибриноген [1].

Времена свертывания в протромбиновом и лебетоксовом тестах (с ядом гюрзы среднеазиатской — *Vipera lebetina turanica*), напротив, при приеме дабигатрана практически не менялись, что соответствовало имеющимся литературным данным о действии данного антикоагулянта на параметры гемокоагуляции [10].

Определение других ведущих показателей системы гемостаза обозначило известную их реакцию на травму, не приводящую к венозному тромбозу или развитию ДВС-синдрома, поскольку выраженность снижения числа тромбоцитов и активности антитромбина III была минимальной (табл. 2), а увеличение концентрации фибриногена и РФМК в подавляющем числе случаев (96,3 %) при дуплексном ангиосканировании не сопровождалось визуальной регистрацией тромбоза вен нижних конечностей.

Таблица 2

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

Сроки обследования	Методы исследования				
	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Концентрация фибриногена, г/л	Активность антитромбина III, %	Количество РФМК, мг/100 мл	Уровень D-димеров, нг/мл
До операции (1)	$230,3 \pm 4,6$	$3,26 \pm 0,07$	$110,8 \pm 1,8$	$6,01 \pm 0,4$	$200,9 \pm 21,8$
Через 5 дней (2)	$206,3 \pm 4,3^*$ $P_{1-2} < 0,001$	$4,72 \pm 0,12^*$ $P_{1-2} < 0,001$	$108,7 \pm 1,71$ $P_{1-2} > 0,2$	$12,6 \pm 0,67^*$ $P_{1-2} < 0,001$	$515,4 \pm 75,3^*$ $P_{1-2} < 0,001$
Через 10 дней (3)	$309,5 \pm 11,8^*$ $P_{1-3} < 0,001$	$4,46 \pm 0,12^*$ $P_{1-3} < 0,001$	$106,5 \pm 2,1$ $P_{1-3} > 0,1$	$9,94 \pm 0,6^*$ $P_{1-3} < 0,001$	$497,7 \pm 47,2^*$ $P_{1-3} < 0,001$
Через 30 дней (4)	—	$3,8 \pm 0,13^*$ $P_{1-4} < 0,001$	$107,4 \pm 1,71$ $P_{1-4} > 0,1$	$9,44 \pm 0,83^*$ $P_{1-4} < 0,001$	$395,6 \pm 57,5^*$ $P_{1-4} < 0,01$

Примечание: * — достоверность различий (P_k) по сравнению с контролем $\geq 0,05$. Средние значения уровня D-димеров в группе практически здоровых людей из 50-ти доноров составили $108,9 \pm 11,5$ нг/мл

Тем не менее наличие внутрисосудистого свертывания крови документировалось у больных увеличением в послеоперационном периоде уровня D-димеров — маркеров состоявшегося фибринообразования и последующего фибринолиза. По средним, полученным нами данным, количество D-димеров резко (в 2,56 раза) нарастало в первые дни после операции и постепенно снижалось в дальнейшем, оставаясь выше нормальных значений спустя месяц 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-димеров (табл. 3). В частности, гипокоагуляция по тромбиновому тесту соответствовала степени увеличения концентрации D-димеров как на 5-е, так и на 10-е сутки наблюдений на фоне приема одной и той же дозы дабигатрана (220 мг/сут) с коэффициентом корреляции Спирмена[®] 0,43 ($P < 0,05$). О влиянии продуктов деградации фибриногена и фибрина, D-димеров на тромбиновое время известно давно. Это объясняется ингибирующим действием продуктов фибринолиза на самосборку фибрин-мономеров [8].

Таблица 3

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

Методы 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, $205,9 \pm 21,8$ нг/мл	300–600 нг/мл, $426,1 \pm 15,6$ нг/мл	> 600 нг/мл $883,3 \pm 74,9$ нг/мл
Тромбиновый тест, г	$2,37 \pm 0,44$	$2,97 \pm 0,55$	$4,61 \pm 0,82^*$
Эхитоксовый тест, г	$1,84 \pm 0,19$	$2,02 \pm 0,17$	$2,29 \pm 0,26$
АПТВ, г	$1,20 \pm 0,04$	$1,16 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,07$
Протромбиновый тест, г	$1,03 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,06$
Лебетоксовый тест, г	$1,04 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,08$	$1,10 \pm 0,07$
Методы исследования	10-е сутки после операции		
	До 300 нг/мл, $209,1 \pm 21,1$ нг/мл	300–600 нг/мл, $475,0 \pm 25,0$ нг/мл	> 600 нг/мл $900,0 \pm 96,3$ нг/мл
Тромбиновый тест, г	$2,28 \pm 0,43$	$2,94 \pm 0,48$	$3,53 \pm 0,45^{**}$
Эхитоксовый тест, г	$1,79 \pm 0,28$	$1,6 \pm 0,15$	$1,47 \pm 0,22$
АПТВ, г	$1,14 \pm 0,04$	$1,19 \pm 0,04$	$1,23 \pm 0,06$
Протромбиновый тест, г	$1,02 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,05$
Лебетоксовый тест, г	$0,86 \pm 0,08$	$0,97 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,06$

Примечание: * — достоверность различий $P < 0,02$ по сравнению с группой больных на 5-е сутки после операции, уровень D-димеров у которых не превышал 300 нг/мл; ** — $P < 0,05$ по сравнению с группой больных на 10-е сутки после операции, содержание D-димеров у которых не превышало 300 нг/мл

В отличие от этого показания эхитоксового теста в значительно меньшей степени зависели от содержания D-димеров и в большей степени были связаны с антитромбиновым эффектом дабигатрана. Последнее может явиться основанием для выделения теста с использованием коагулазы яда эфы (эхитокса) как метода выбора для лабораторного мониторинга дабигатрана в условиях травмы и операции.

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

Таблица 4

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

Показатели гемостаза	Больной 1	Больной 2
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

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.

Выводы. Из числа 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.

Список литературы

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М. : Изд-во «Ньюдиамед», 2008. — 292 с.
2. Клиническое значение и особенности определения D-димера у амбулаторных больных / Т. В. Вавилова [и др.] // Клин. лаб. Диагностика. — 2009. — № 11. — С. 42–46.
3. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики / А. П. Момот. — СПб. : Изд-во «Форма Т», 2006. — 208 с.
4. Момот А. П. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста : основные цели и методы / А. П. Момот, З. С. Баркаган // Клин. геронтология. — 2007. — № 4. — С. 44–49.
5. Хорев Н. Г. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы) / Н. Г. Хорев, А. П. Момот, Д. А. Залозный // Фарматека. — 2010. — № 18/19. — С. 20–26.
6. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
7. Russell D. Assessing the profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis / D. Russell, D. Roger, D. Bergqvist // Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis. — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 377–388.
8. Scheraga H. A. Interaction of thrombin and fibrinogen and the polimerization of fibrin monomer / H. A. Scheraga // Molecular biology of fibrinogen a fibrin. — New-York, 1983. — P. 330–343.
9. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism / S. Schulman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 2342–2352.
10. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombininhibitor : Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity / J. van Ryn [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 103, N 6. — P. 1116–1127.

CONTROL OF EFFICIENCY OF DABIGATRAN ETEXILATE APPLICATION AT PREVENTIVE MAINTENANCE OF VENOUS THROMBOSIS IN ORTHOPEDY

A.P. Momot¹, E.V. Grigorieva³, L.P. Tsyvkina¹, M.Y. Panov³, I.V. Merkulov²

¹*Altai branch FSBE «Hematological center of science» Minhealthsocdevelopment (Barnaul c.)*

²*SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Barnaul c.)*

³*CSBHE «Regional clinical hospital» (Barnaul c.)*

The analysis of indicators of hemostasis system is performed at anticoagulant practice — dabigatran etexilate after hip joint arthroplasty. It is defined that from among the coagulative methods of hemostasis research the most specific to dabigatran action is the estimation of thrombin or echitoxic coagulation time. Taking into consideration the low sensitivity of the last one to anticoagulant action of D-dimeries, the echitoxic test is represented to be optimum at laboratory monitoring of dabigatran application after orthopedic interventions.

Keywords: hemostasis system, dabigatran etexilate, laboratory monitoring, D-dimery, echitoxic test.

About authors:

Momot Andrey Pavlovich — doctor of medical sciences, professor, director of Altai branch FSBE «Hematological center of science» Minhealthsocdevelopment, working phone/fax: 8(3852) 689-800, e-mail: xyzan@yandex.ru

Grigorieva Elena Vladimirovna — doctor of clinical laboratory diagnostics of hemostasis pathology laboratory at DSBHE «Regional clinical hospital», working phone/fax: 8(3852) 689-880, an e-mail: jeniagrigoiev@mail.ru

Tsyvkina Lyudmila Petrovna — doctor of medical sciences, professor, senior research assistant at Altai branch FSBE «Hematological center of science» Minhealthsocdevelopment, working phone/fax: 8(3852) 689-800

Panov Michael Yurevich — anesthesiologist-resuscitator of anesthesiology and critical care medicine unit at DSBHE «Regional clinical hospital», working phone/fax: 8(3852) 689-800, e-mail: panov_mihail@mail.ru

Merkulov Igor Viktorovich — doctor of medical sciences, professor of anesthesiology and critical care medicine chair at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (3852) 689-863, e-mail: AandRtech@rambler.ru

List of the Literature:

1. Barkagan Z. S. Diagnostics and controllable therapy of disturbances of hemostasis / Z. S. Barkagan, A. P. Momot. — M: Publishing house «Newdiamed», 2008. — 292 P.
2. Clinical value and features of definition D-dimer at ambulatories / T. V. Vavilov [etc.] // Clin. lab. Diagnostics. — 2009. — № 11. — P. 42–46.
3. Momot A. P. Hemostasis pathology. Principles and algorithms of clinico-laboratory diagnostics / A. P. Momot. — SPb.: Publishing house «Form T», 2006. — 208 P.
4. Momot A.P. Research of hemostasis system at aged persons: main objectives and methods / A. P. Momot, Z. S. Barkagan // Clin. Gerontology. — 2007. — № 4. — P. 44–49.
5. Horev N. G. New oral anticoagulants (literature review) / N. G. Horev, A. P. Momot, D. A. Zalozny // Pharmateka. — 2010. — № 18/19. — P. 20–26.
6. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
7. Russell D. Assessing the profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis / D. Russell, D. Roger, D. Bergqvist // Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis. — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 377–388.

8. Scheraga H. A. Interaction of thrombin and fibrinogen and the polimerization of fibrin monomer / H. A. Scheraga // Molecular biology of fibrinogen a fibrin. — New-York, 1983. — P. 330–343.
9. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism / S. Schulman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 2342–2352.
10. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombininhibitor : Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity / J. van Ryn [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 103, N 6. — P. 1116–1127.