

ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА ЭНОКСАПАРИНОМ И ДАБИГАТРАНОМ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

А.П. Момот, И.В. Меркулов, Е.В. Григорьева, М.Ю. Панов

Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития России;
ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Росздрава;
ГУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул

Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности тромбопрофилактики эноксапарином и дабигатраном после выполнения эндопротезирования тазобедренного сустава. Учитывались геморрагические и тромботические осложнения, показатели лабораторных тестов при мониторинге результатов использования нового орального ингибитора тромбина дабигатрана этексилата. Обследован 161 больной, оперированный под спинальной анестезией. Пациенты были рандомизированы и разделены на две группы. В 1-й группе ($n=81$) применялся эноксапарин подкожно в дозе 40 мг 1 раз в день, во 2-й группе ($n=80$) — дабигатран в дозе 220 мг/сутки. Накануне операции, на 5-е и 10-е сутки после артропластики выполнялись дуплексное ангиосканирование нижних конечностей и оценка параметров свертывания крови. Установлено, что результаты применения эноксапарина и дабигатрана близки по эффективности тромбопрофилактики при сравнительно большей интраоперационной кровопотере в случае использования низкомолекулярного гепарина. Уровень тромбогенной опасности в послеоперационном периоде (по уровню D-димеров) при использовании эноксапарина оказался выше, чем при применении дабигатрана. Пероральный способ применения антикоагулянтов при артропластике тазобедренного сустава более приемлем с учетом его неинвазивности, безопасности, низкой потребности в лабораторном мониторинге и удобства использования в амбулаторных условиях. В случае необходимости подтверждения факта приема дабигатрана при назначении его пациентам с низкой комплаентностью может быть использовано тестирование плазмы крови в тромбиновом или эхитоксовом тесте.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, тромбоз глубоких вен, медикаментозная тромбопрофилактика, дабигатрана этексилат, эноксапарин, исследование гемостаза, D-димеры, комплаентность пациентов.

Enoxaparin and Dabigatran Thromboprophylaxis after Total Hip Arthroplasty

A.P. Momot, I.V. Merkulov, E.V. Grigor'eva, M.Yu. Panov

Comparative assessment of the efficacy and safety of enoxaparin and dabigatran thromboprophylaxis after total hip arthroplasty was performed. Hemorrhagic and thrombotic complications as well as indices of laboratory tests after application of new oral thrombin inhibitor Dabigatran Etexilate were taken into account. Study included 161 patients who were randomized into two groups and operated on under spinal anesthesia. First group (81 patients) was on subcutaneous enoxaparin (40 mg/day), second group (80) was on dabigatran (200 mg/day). The day before surgery and on 5th and 10th days after arthroplasty duplex angioscanning of lower extremities and assessment of blood clotting parameters was performed. It was shown that in case of significant intraoperative blood loss thromboprophylaxis with both enoxaparin and dabigatran was similar to that with low-molecular-weight heparin. Postoperative thrombogenic risk by D-dimers level was higher with enoxaparin versus dabigatran application. Peroral use of anticoagulants is more acceptable due to its noninvasiveness, safety, low requirements in laboratory monitoring and convenience of application in out-patient conditions. In patients with low compliance testing of blood plasma thrombin can be used for the confirmation of dabigatran intake when necessary.

Key words: hip arthroplasty, deep vein thrombosis, drug thromboprophylaxis, dabigatran etexilate, enoxaparin, homeostasis, D-dimers, patient compliance.

Тотальное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов стало рутинной операцией, широко применяемой как в России, так и в мире, значительно улучшающей качество жизни больных. Ежегодно в мире выполняется более

1,5 млн таких операций, что составляет примерно 75–80% от числа всех вмешательств в ортопедических клиниках. Одной из ведущих проблем при этом оказалось развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии

(ТЭЛА) в послеоперационном периоде [3, 10]. По данным Американской коллегии торакальных врачей [АССР, 8-е изд., 2008], частота встречаемости дистального ТГВ при артропластике (без адекватной тромбопрофилактики) составляет от 40 до 80%, проксимального — от 10 до 20%, клинически значимой ТЭЛА — от 4 до 10%, смертельной ТЭЛА — от 0,2 до 5% [12]. Источником эмболии служит острый тромбоз в системе нижней полой вены [6]. Его формированию способствуют, как известно, стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная способность крови к тромбообразованию (тромбофилия) и угнетение фибринолитической активности крови [5, 7]. В современных российских и международных стандартах для преодоления этой проблемы предусматривается использование средств, подавляющих свертывание крови — варфарина или различных низкомолекулярных гепаринов — НМГ (чаще эноксапарина) либо фондапаринукса [6, 12]. Наряду с этим получают распространение и новые оральные антикоагулянты — дабигатрана этексилат (ингибитор тромбина) и ривароксабан (ингибитор фактора Ха), о преимуществах которых сообщается в ряде работ [8, 11, 13]. Один из этих препаратов — дабигатрана этексилат, прямо и с высокой специфичностью связывающий тромбин (рис. 1), не требующий рутинного лабораторного контроля [14] — после регистрации в РФ (сентябрь 2009 г.) широко используется в ортопедических клиниках страны.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности тромбопрофилактики ТГВ и ТЭЛА эноксапарином и дабигатраном в период после проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Учитывались частота и особенности геморрагических и тромботических осложнений, показатели лабораторных тестов при мониторинговании действия нового орального ингибитора тромбина — дабигатрана этексилата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включен 161 больной (57 пациентов мужского и 104 женского пола, средний возраст $56,2 \pm 0,8$ года), которым выполнялась тотальная артропластика тазобедренного сустава по цементной или бесцементной методике эндопротезами производства «Zimmer» (США) и «Osteal» (Франция). Критерии включения в исследование: плановая операция по полной односторонней замене тазобедренного сустава, возраст пациента старше 18 лет, масса тела не менее 40 кг. В качестве анестезиологического пособия использовалась спинальная анестезия.

Пациенты были рандомизированы и разделены на две группы: 81 больной (1-я группа) получал эноксапарин, 80 больных (2-я группа) — дабигатран (рис. 2). Эноксапарин вводился подкожно в дозе 40 мг 1 раз в день (первая инъекция за 12 ч до операции, вторая — через 12 ч после операции) в течение 10 дней. Дабигатран назначался per os

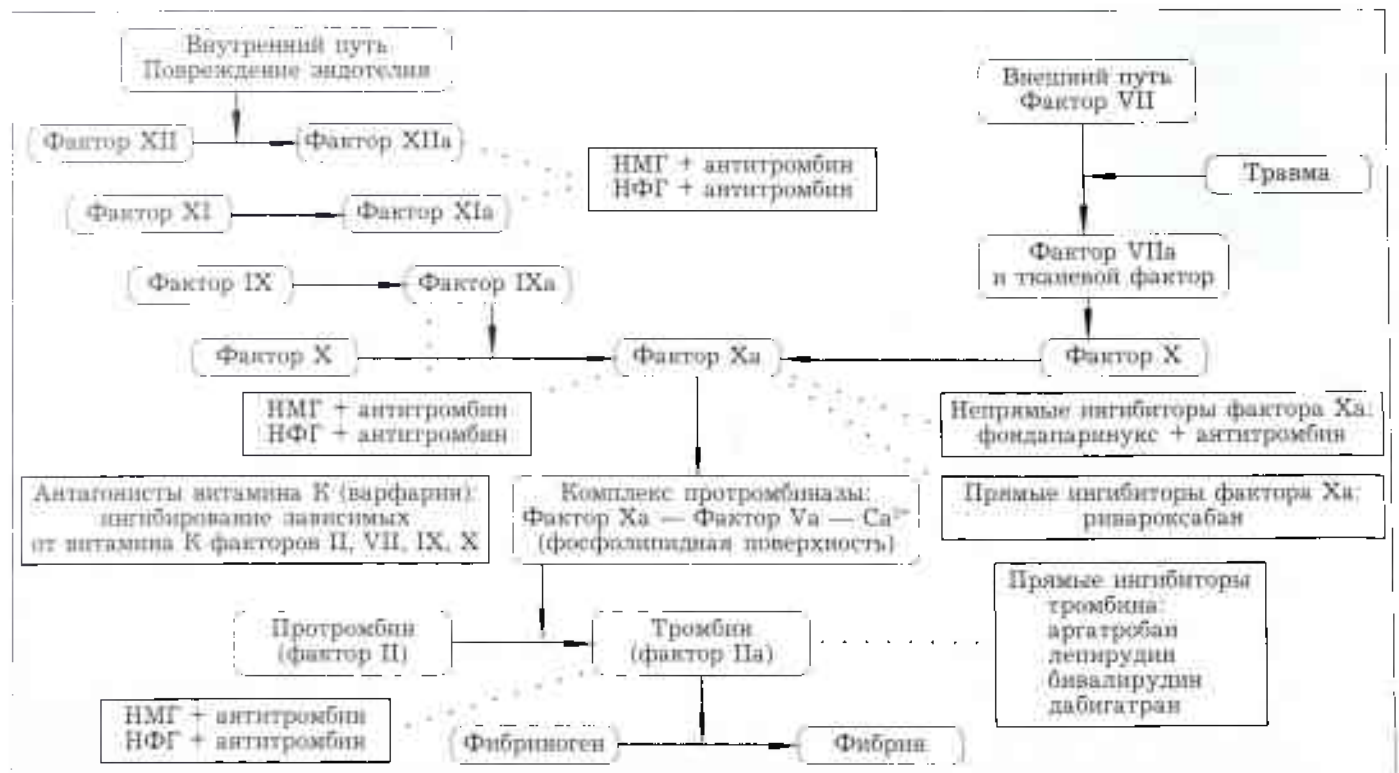


Рис. 1. Мишени действия антикоагулянтов на коагуляционный каскад свертывания крови [9].

Обозначения: НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; Ca^{2+} — ионы кальция; «—» — активация, «...» — ингибирование.

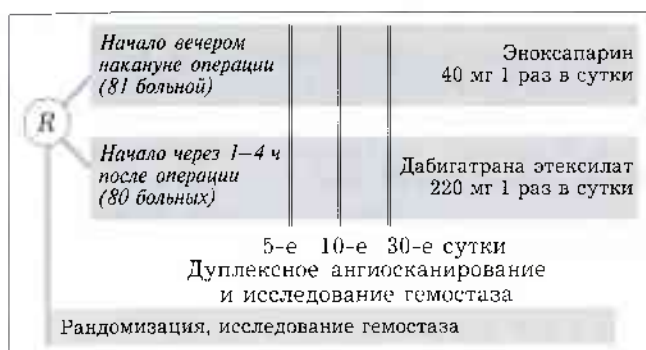


Рис. 2. Дизайн рандомизированного двойного исследования на эквивалентную эффективность.

в дозе 220 мг 1 раз в сутки (начиная с половинной дозы через 1–4 ч после операции) на протяжении 28–35 дней послеоперационного периода.

У всех больных до операции, на 5-е, 10-е и 30-е сутки после операции проводилось дуплексное ангиосканирование нижних конечностей. Лабораторное исследование системы гемостаза выполнялось накануне операции и в первые 10 сут после оперативного вмешательства. Исследование включало определение активированного парциального тромбластинового времени (АПТВ), протромбинового, тромбинового и эхитоксового времени свертывания (тест-системы производства фирмы «Технология-Стандарт», Россия) на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Япония) в соответствии с имеющимися рекомендациями [1]. Наряду с этим оценивался уровень универсального маркера активации свертывания крови и состоявшегося фибринолиза — D-димеров (твердофазным иммунометрическим методом сэндвич-типа на оборудовании «Nycocard Rider», Норвегия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Результаты исследования оценивались методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента (t) и критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравниваемые группы пациентов не имели достоверных различий по возрастно-половой струк-

Показатели гемостаза у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, на фоне приема дабигатрана ($M \pm m$)

Срок исследования	Протромбиновое время, ratio	АПТВ, ratio	Эхитоксовое время, ratio	Тромбиновое время, ratio
До операции	1,05±0,02	1,07±0,01	1,15±0,04	1,16±0,02
После операции:				
через 5 дней	1,05±0,01 $p > 0,5$	1,22±0,04 $p < 0,01$	2,04±0,13 $p < 0,001$	2,86±0,22 $p < 0,001$
через 10 дней	1,04±0,02 $p > 0,5$	1,17±0,03 $p < 0,01$	1,66±0,14 $p < 0,01$	2,70±0,22 $p < 0,001$
через 30 дней	0,99±0,03 $p > 0,1$	1,07±0,03 $p > 0,5$	1,10±0,03 $p > 0,2$	1,12±0,07 $p > 0,2$

Примечание. Ratio — отношение времени свертывания в секундах в опытном (у больного) и контрольном (у практически здорового человека) образцах плазмы крови.

p — достоверность различия со значением данного показателя до операции.

туре, наличие сопутствующих заболеваний, особенностям личного геморрагического и тромботического анамнеза.

Объем кровопотери, связанной с операцией, при использовании эноксапарина был больше (в среднем $466,7 \pm 19,8$ мл), чем при применении дабигатрана ($405,2 \pm 20,4$ мл; $p < 0,05$), что объяснимо с учетом введения этого низкомолекулярного гепарина перед операцией. В послеоперационном периоде, когда объем кровопотери определялся по количеству собранной крови в активный дренаж на протяжении 3 сут, достоверных различий по этому показателю не отмечалось, объем потерянной крови составил $269,7 \pm 20,4$ и $308,3 \pm 22,4$ мл соответственно. При этом ни в одном наблюдении не было зафиксировано послеоперационной не дренированной гематомы.

В группе получавших НМГ переливание эритроцитной массы использовалось в 12,3% случаев интраоперационно и в 18,5% случаев на протяжении первых 3 дней после операции. При профилактическом применении дабигатрана данное трансфузиологическое пособие использовалось реже — соответственно в 3,8% ($p < 0,05$) и 11,3% случаев. Другой компонент крови — свежезамороженная плазма был востребован со следующей частотой: при тромбопрофилактике эноксапарином — в 1,4% случаев во время операции и в 2,7% в последующие 3 сут, при использовании дабигатрана — соответственно в 3,8 и 3,8% случаев. Препараты тромбоцитов в наших наблюдениях не применялись в связи с отсутствием показаний, приведенных в рекомендациях ведущих отечественных гематологов и нормативных документах [2, 4].

Исследование системы гемостаза выявило неодинаковые изменения показателей коагуляционных тестов в ответ на прием дабигатрана (см. таблицу). АПТВ, тромбиновый и эхитоксовый тесты имели пролонгированные показатели времени свертывания крови, и в наибольшей мере это относилось к тестам с использованием тромбина и эхитокса. В протромбиновом же тесте время свертывания, по средним значениям, практически не менялось, что соответствует данным литературы

о влиянии этого прямого ингибитора тромбина на параметры коагуляции [15]. Следовательно, при необходимости мониторинга эффектов дабигатрана, например для исключения негласного отказа пациента от приема препарата, могут быть востребованы тесты с использованием тромбина или эхитокса. Более подробное обсуждение найденных по коагулограмме закономерностей планируется нами в последующих публикациях.

В период проведения тромбопрофилактики у 5 (6,2%) пациентов, получавших эноксапарин, и у 3 (3,8%) пациентов, получавших дабигатран, выявлен неокклюзионный ТГВ нижних конечностей, подтвержденный дуплексным ангиосканированием. В одном случае он локализовался в проксимальном отделе глубоких вен (бедренный сегмент), в 7 — в дистальном отделе (берцовый сегмент). Во всех случаях тромбоз был зарегистрирован лишь на 5-е сутки после операции. Клинических проявлений ТЭЛА не было ни у одного пациента. При верификации венозного тромбоза на фоне приема дабигатрана больные были переведены на лечебные дозы эноксапарина курсом, рассчитанным на 10–14 дней.

При лабораторном мониторинге установлено, что на 5-е сутки после операции уровень D-димеров в плазме крови у больных, получавших дабигатран, был в 1,81 раза ниже, чем у получавших эноксапарин, — соответственно $407,5 \pm 47,7$ и $740,9 \pm 116,3$ нг/мл ($p < 0,02$). При этом в группе получавших оральный ингибитор тромбина этот показатель находился в диапазоне нормальных значений (до 300 нг/мл) у 45,5% больных, а в группе лечившихся НМГ — у 27,3%. На 10-е сутки наблюдений содержание D-димеров в плазме крови у больных, лечившихся эноксапарином, составляло в среднем 530 ± 65 нг/мл. В группе получавших дабигатран уровень D-димеров снизился в среднем до $377,2 \pm 72,0$ нг/мл, а его нормальные значения определялись у 59% больных этой группы. В целом эти данные отражают меньшую интенсивность системного и локального фибринообразования после операции и приема орального антикоагулянта дабигатрана по сравнению с таковой при применении эноксапарина.

ВЫВОДЫ

1. Результаты применения эноксапарина и дабигатрана близки по эффективности тромбопрофилактики при сравнительно большей интраоперационной кровопотере в случае использования низкомолекулярного гепарина.

2. Уровень тромбогенной опасности в послеоперационном периоде при профилактическом использовании дабигатрана ниже, чем при применении эноксапарина.

3. Пероральный способ применения антикоагулянтов при эндопротезировании тазобедренного

сустава представляется более приемлемым с учетом его неинвазивности, безопасности, низкой потребности в лабораторном мониторинге и удобства использования в амбулаторных условиях.

4. В случаях необходимости подтверждения факта приема дабигатрана при назначении его пациентам с низкой комплаентностью может быть использовано тестирование плазмы крови в тромбиновом или эхитоксовом тесте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2008.
2. Воробьев А.И., Городецкий В.М. Трансфузионная терапия острой массивной кровопотери и анемии // Очерки по производственной и клинической трансфузиологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М., 2006. — С. 383–397.
3. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности // Вестн. травматол. ортопед. — 2010. — № 1. — С. 35–38.
4. Приказ Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
5. Руководство по гематологии. — Т. 3 / Под ред. А.И. Воробьева. — 3-е изд. — М., 2005.
6. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и осложнений // Флебология. — 2010. — Т. 4, вып. 2. — С. 3–37.
7. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: Руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева. — М., 2001.
8. Хорев И.Г., Момот А.П., Залозный Д.А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы) // Фарматека. — 2010. — № 18/19. — С. 20–26.
9. Abrams P.J., Emerson C.R. Rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor // Pharmacotherapy. — 2009. — Vol. 29, N 2. — P. 167–181.
10. Anderson F.A., Hirsh J., White K., Fitzgerald R. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996–2001: findings from the Hip and Knee Registry // Chest. — 2003. — N 124. — P. 349–356.
11. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. — 2007. — N 370. — P. 949–956.
12. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit H.A. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. — 2008. — N 133. — P. 381–453.
13. Russell D., Royer D., Bergqvist D. Assessing the safety profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis // Clin. Appl. Thromb. Hemostasis. — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 377–388.
14. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate // Clin. Pharmacokinet. — 2008. — Vol. 47. — P. 285–295.
15. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S. et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity // Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 103. — N 6. — P. 1116–1127.

Сведения об авторах: Момот А.П. — профессор, доктор мед. наук, руководитель Алтайского филиала Гематологического научного центра; Меркулов И.В. — доктор мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реанимации Алтайского ГМУ; Григорьева Е.В. — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории патологии гемостаза Краевой клинической больницы Барнаула; Панов М.Ю. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации той же больницы.

Для контактов: Момот Андрей Павлович. 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, дом 1. Тел./факс: 8 (3852) 689-800. E-mail: xuzan@yandex.ru