

УДК 616.728.2-089.843-06:616-005.6-085

Использование дабигатрана этексилата для профилактики тромбоемболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава

Н. А. Корж, В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, А. В. Танькут, Р. В. Малык, Н. В. Яковенко

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

The article deals with results of using dabigatran etexilate, a direct inhibitor of thrombin, with a preventive purpose following primary hip joint arthroplasty. After an examination, performed on 30 patients, the efficacy of dabigatran etexilate for reducing the manifestation rate of thrombosis of veins on the lower extremities was confirmed. Besides, no significant changes in the haematological and biochemical indices of blood against a background of its use were observed.

У статті розглянуто результати застосування прямого інгібітору тромбіну, дабигатрану етексилату, з профілактичною метою після первинного ендопротезування кульшового суглоба. Після проведення на 30 хворих дослідження підтверджено ефективність дабигатрану етексилату щодо зниження частоти проявів тромбозів вен нижніх кінцівок. При цьому не зафіксовані суттєві зміни гематологічних та біохімічних показників крові на фоні його застосування.

Ключевые слова: эндопротезирование, тромбоз, профилактика, антикоагулянты

Введение

Эндопротезирование тазобедренного сустава является эффективным и часто единственным способом полноценного восстановления его утраченной функции при различных заболеваниях и повреждениях. Суть операции заключается в замене поврежденного сустава на искусственный, который практически полностью моделирует собственный. Современные эндопротезы способны служить 15–20 и даже 30 лет, а затем при нарушении функционирования эндопротеза его можно заменить. Сегодня в мире ежегодно выполняют до 1 000 000 операций эндопротезирования только тазобедренного сустава [8].

Профилактика тромбоза глубоких вен голени (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, которым выполняется эндопротезирование, остается актуальной проблемой. Тромбоемболические осложнения являются одной из основных угроз для таких пациентов: ухудшают результаты лечения, могут служить непосредственной причиной летальных исходов, провоцируют повышение частоты других осложнений и значительно повышают финансовые затраты на лечение. Более того, у больных, перенесших ТЭЛА, особенно если она

как причина критического состояния своевременно не была диагностирована и целенаправленное ее лечение не проводилось, в течение 3 мес формируется стойкая легочная гипертензия с необратимым и неуклонно прогрессирующим нарушением функции правых отделов сердца. Не меньшее значение имеют и другие последствия тромбоза проксимальных отделов вен нижних конечностей, который без лечения через 3 года в 35–70 %, а через 5–10 лет в 49–100 % случаев ведет к инвалидности, обусловленной хронической венозной недостаточностью на фоне посттромбофлебитической болезни [1, 5, 6].

Несмотря на обилие научных исследований, ныне не прекращается дискуссия о том, какой метод тромбопрофилактики наилучший. В основу современной механической и фармакологической тромбопрофилактики легли рекомендации Американского института торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) и рекомендации Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) по предупреждению симптоматических тромбоемболических осложнений у пациентов, которым проводят тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного

суставов. Рекомендации AAOS составлены на основе указаний ACCP, поэтому их следует рассматривать вместе [4, 5].

В основе современных методов профилактики тромбозомболических осложнений лежит концепция, согласно которой главными причинами венозного тромбоза являются стаз крови и гиперкоагуляция. Соответственно, профилактика должна быть направлена на коррекцию гемостаза (специфическая фармакологическая антикоагулянтная профилактика) и ускорение кровотока в магистральных венах (неспецифическая механическая профилактика).

Механические методы профилактики включают дозированные компрессионные чулки, средства для переменной пневматической компрессии (ППК) и венозную помпу ноги. Все это увеличивает скорость венозного кровообращения и уменьшает застой в венах. В первую очередь, эти методы являются приоритетными у пациентов с высоким риском кровотечения или как дополнение к антикоагулянтной профилактике. Что касается рациональной фармакотерапии ТГВ и ТЭЛА при эндопротезировании, то здесь пока остается много неизученных аспектов.

В ортопедической практике используют различные схемы назначения низкомолекулярных гепаринов: в большинстве клиник Европы вводят препарат за 8–12 ч до операции, в Северной Америке и в т. ч. США — после вмешательства. Определилась с этим вопросом и Украина. Согласно приказа Министерства здравоохранения Украины «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по профилактике тромботических осложнений в хирургии, ортопедии и травматологии, акушерстве и гинекологии» от 15 июня 2007 г. № 329 «... при эндопротезировании тазобедренного сустава рекомендуется применение антикоагулянтов: либо за 12 ч перед операцией и продолжать через 12–24 ч после операции, либо через 1–4 ч после операции в половине обычной дозы, а затем с увеличением дозы до обычной на следующий день. Не рекомендуется использование аспирина, декстрана, нефракционированных гепаринов, механических методов в качестве единого средства тромбопрофилактики у этих пациентов...» [3].

Дабигатрана этексилат — прямой ингибитор тромбина, связываясь с его активным центром, блокирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин, а также подавляет агрегацию тромбоцитов. Абсолютная биодоступность 6,5 %, период полувыведения 12–17 ч, максимальная концентрация в плазме через 0,5–2 ч (согласно инструкции к препарату). Дабигатрана этексилат был одобрен в Европейском Союзе и США для тромбопрофилактики после крупных ортопедических операций [7].

Цель работы: изучить влияние на систему гемостаза прямого ингибитора тромбина — дабигатрана этексилата, нового перорального антикоагулянта, и оценить его возможность применения у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов обоего пола в возрасте от 21 до 59 лет с заболеваниями и последствиями повреждений тазобедренного сустава, находившихся на стационарном лечении в отделении ортопедической артрологии и эндопротезирования, а также в отделении неотложной травматологии и восстановительной хирургии ИППС им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины. Дабигатрана этексилат назначали пациентам с профилактической целью в течение 30 дней по следующей схеме: внутрь через 1–4 ч после завершения операции эндопротезирования тазобедренного сустава одну капсулу (110 мг) с последующим увеличением дозы через 24 ч до двух капсул (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 29 дней. Распределение больных по полу: мужчин 13 (43,3 %), женщин 17 (56,7 %).

Всем больным выполняли первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. У 18 пациентов (60 %) выполнено тотальное бесцементное эндопротезирование, в 3 случаях (10 %) — гибридное, у остальных 9 пациентов (30 %) — с использованием цементной фиксации. Все операции проводили под спинальной анестезией. Не включали в исследование пациентов с признаками или имеющимися в анамнезе заболеваниями периферических сосудов, а также перенесших острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбозы сосудов любой этиологии, пациентов с высоким риском кровотечения.

Была оценена частота развития тромбозомболических осложнений и изучены показатели системы гемостаза. Для этого исследовали такие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, фибриноген, фибринолитическая активность, Д-димер при помощи набора реактивов «Технология – Стандарт» и «Ренам» до операции, на 3–5-е и на 33–35-е сутки после вмешательства. На дооперационном этапе всем пациентам проводили доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей для выявления признаков тромбоза вен. Впоследствии для контроля эффективности антикоагулянтной терапии данное исследование выполняли на 14-е и 35-е сутки после операции. Оценку влияния препарата на состояние внутренних органов проводили по данным

Таблица 1. Динамика клинических показателей крови

Показатели	Сроки наблюдения				Референтный интервал
	До операции	3–5-е сутки после операции	13–15-е сутки после операции	33–35-е сутки после операции	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,6 ± 0,8	3,5 ± 0,6*	3,6 ± 0,7*	3,91 ± 0,8	3,9–5
Гемоглобин, г/л	138,9 ± 3,6	107,4 ± 3,5*	110,3 ± 2,8*	118,8 ± 1,9	120–150
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	258,4 ± 9,3	243,0 ± 10,1	238,0 ± 8,4	245,0 ± 7,2	180–320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,4 ± 1,0	6,93 ± 0,6	7,47 ± 0,9	6,7 ± 0,3	4–9

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями дооперационного периода

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови

Показатели	Сроки наблюдения			Референтный интервал
	До операции	7-е сутки после операции	33–35-е сутки после операции	
Билирубин общий, мкмоль/л	14,9 ± 1,4	19,1 ± 1,7	18,9 ± 1,9	8,5–25,5
АлАТ, Ед/л	22,1 ± 4,8	24,4 ± 4,5	21,3 ± 7,3	до 40
АсАТ, Ед/л	29,7 ± 6,3	35,8 ± 4,4	26,6 ± 4,4	до 36
Креатинин, мкмоль/л	66,5 ± 3,5	71,08 ± 2,6	69,21 ± 2,9	44–110
Мочевина, ммоль/л	4,33 ± 0,2	5,01 ± 0,3	4,99 ± 0,2	1,7–8,3
Глюкоза, ммоль/л	5,15 ± 0,3	5,44 ± 0,3	5,35 ± 0,3	4,2–6,1

показателей клинических анализов крови и мочи. В сыворотке крови пациентов исследовали также концентрацию общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, а также активность трансаминаз (АлАТ, АсАТ) в соответствии с инструкциями к наборам реактивов.

Статистический анализ результатов был проведен с помощью программных пакетов «Microsoft Excel XP» и «Statsoft Statistica 6,0».

В период исследования пациентам назначали курс антибактериальной, инфузионной, сосудистой терапии. После выписки из стационара больные продолжали получать на дому профилактическую дозу дабигатрана этексилата (220 мг внутрь 1 раз в сутки до 30 дней).

Результаты и их обсуждение

Мы не наблюдали ни одного достоверного случая тромбоза легочной артерии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных, получавших исследуемый препарат.

Случаев геморрагических осложнений (кровотечения, гематомы в области послеоперационной раны) на фоне приема исследуемого антикоагулянта также не было отмечено. Не зарегистрировали мы ни одного случая повышенной кровоточивости в послеоперационном периоде, что подтверждает безопасность приема дабигатрана этексилата.

При анализе показателя количества тромбоцитов не выявлено случаев тромбоцитопении. Значения количества тромбоцитов (табл. 1) не выходили за пределы референтных интервалов и оставались на дооперационном уровне. При этом статистически значимые отклонения не выявлены ($p > 0,05$). На протяжении исследуемого периода у пациентов от-

мечено статистически значимое уменьшение количества эритроцитов, а также гемоглобина на 3–5-е сутки и на 13–15-й день по сравнению с данными в дооперационном периоде ($p < 0,05$) (табл. 1). Показатели количества эритроцитов на 33–35-е сутки были в пределах нормы у большинства пациентов, а показатели гемоглобина несколько ниже нормы, что связано с процессом восстановления гемопоза после эндопротезирования.

Статистически значимых отклонений в количестве лейкоцитов в до- и послеоперационном периоде не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Показатели уровня активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы крови также не выходили за пределы нормы и после операции не отличались от дооперационного периода ($p > 0,05$) (табл. 2).

Были проанализированы результаты обследования пациентов с использованием коагулологических методов исследования. АЧТВ является информативным тестом, который отражает изменение активности факторов внутреннего пути свертывания. Укорочение теста АЧТВ свидетельствует о гиперкоагуляции и опасности возникновения тромбоза. При исследовании АЧТВ не обнаружено достоверных изменений показателя после хирургического вмешательства по сравнению с дооперационным периодом ($p > 0,05$) (табл. 3). Статистически значимых отклонений значений тромбинового, протромбинового времени и МНО плазмы крови в до- и послеоперационных периодах не выявлено.

Концентрация фибриногена была повышена ($p < 0,05$) на 3–5-е сутки послеоперационного периода, что свидетельствует о реактивно-воспалительном процессе, активность которого отражает фибриноген

Таблица 3. Динамика показателей системы гемостаза

Показатели	Сроки наблюдения			
	До операции	3–5-е сутки после операции	33–35-е сутки после операции	Референтный интервал
Тромбиновое время, с	16,4 ± 0,7	18,0 ± 1,3	16,9 ± 1,7	15–17 с
Протромбиновое время, с	16,3 ± 0,9	15,7 ± 0,5	15,4 ± 1,2	12–19 с
МНО	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	До 4
АЧТВ, с	32,2 ± 1,2	35,5 ± 1,2	34,2 ± 0,7	25–36 с
Фибриноген, г/л	4,1 ± 1,5	6,8 ± 0,7*	4,4 ± 0,8	2,0–4,0
Фибринолитическая активность, мин	11,2 ± 3,2	32,3 ± 5,3*	11,4 ± 3,5	5–12

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями дооперационного периода

как белок острой фазы. К концу наблюдения указанный показатель достоверно не отличался от значений в дооперационном периоде. На ранних сроках наблюдения на фоне увеличения концентрации фибриногена отмечалось увеличение фибринолитической активности. К 33–35-м суткам послеоперационного периода значение этого показателя также, как и концентрация фибриногена, достоверно не отличалось от показателей в дооперационном периоде.

Одним из главных специфических маркеров активации системы свертывания крови является Д-димер. Появление его в плазме крови свидетельствует об активации фибринолитической системы и избыточном образовании нерастворимого фибрина [2]. После операции динамика содержания в плазме Д-димеров в большей степени совпадала с динамикой фибринолитической активности, что отражает их естественную связь. Д-димер появляется при тромбозе глубоких вен, ТЭЛА, ДВС-синдроме, ишемической болезни сердца, остром коронарном синдроме, онкологических состояниях и т. д. Кроме того, его появлению может способствовать наличие гематомы, патологических процессов в печени, инфекции [2]. У наших пациентов данный показатель до операции был отрицательным, а после эндопротезирования у 2 (6,7%) — положительным при отсутствии данных за ТГВ при ультразвуковом исследовании. Оценка состояния свертывающей системы крови, проведенная у 30 пациентов до и после хирургического вмешательства на фоне применения дабигатрана этексилата, показала отсутствие значимых отклонений в системе коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (уровень тромбоцитов, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, Д-димер).

Выводы

Препарат дабигатрана этексилат, назначаемый пациентам внутрь через 1–4 ч после эндопротезирования тазобедренного сустава в дозе 110 мг 1 раз в сутки, а через 24 ч в дозе 220 мг 1 раз в сутки до

30 дней не вызывал побочных явлений, о чем свидетельствует отсутствие существенных изменений гематологических и биохимических показателей крови на фоне его приема.

Прием дабигатрана этексилата способствовал тому, что показатели гемостаза после хирургического вмешательства не претерпевали значительных изменений на ранних сроках и к концу наблюдения были в пределах значений дооперационного периода. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать дабигатрана этексилат для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Список литературы

1. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: метод. рекомендации; [под ред. академика РАМН Ю. Л. Шевченко] / П. М. Тихилов, Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин, С. А. Божкова. — М., 2006. — 20 с.
2. Фурман Н. В. Значение определения уровня Д-димера плазмы крови для диагностики тромбоэмболии легочной артерии / Н. В. Фурман, А. Р. Киселев, П. Я. Довгалевский // Медицина неотложных состояний. — 2008 — № 3 (16). — С. 69–91.
3. Закон України № 329 від 15.06.2007 р. [електронний ресурс] / МОЗ України. — Офіц. веб-сайт. — Режим доступу до документа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070615_329.html.
4. American Academy of Orthopaedic Surgeons. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. — 2007 May. Accessed 2008. — Oct 20.
5. Prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin thrombosis / С. W. Colwell, M. I. Froimson, M. A. Mont et al. // The Journal of Bone & Joint Surgery. — 2010. — Vol. 92-A. — P. 527–535.
6. Lieberman J. R. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty / J. R. Lieberman, W. K. Hsu // The Journal of Bone & Joint Surgery. — 2005. — Vol. 87-A. — P. 2097–2112.
7. Pharmacological basis and clinical evidence of dabigatran therapy / S. Redondo, M. P. Martínez, M. Ramajo et al. // Journal Hematology & Oncology. — 2011. — Vol. 4, № 53. — P. 2097–2112.
8. Meta-analyses in joint arthroplasty: a review of quantity, quality, and impact / R. Sharma, C. Vannabouathong, S. Bains et al. // The Journal of Bone & Joint Surgery. — 2011. — Vol. 93-A, № 24. — P. 2304–2309.