

## ДАБИГАТРАН – НОВЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Т.Б. Минасов<sup>1</sup>, Б.Ш. Минасов<sup>1</sup>, Ш.З. Загидуллин<sup>1</sup>, Н.Ш. Загидуллин<sup>1</sup>, Е. Каглаян<sup>2</sup>, Н. Гассанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»,  
ректор – профессор В.Н. Павлов  
г. Уфа

<sup>2</sup> Университетская клиника внутренних болезней  
г. Кёльн, Германия

Ежегодно в мире выполняется более 1,5 млн эндопротезирований крупных суставов нижних конечностей, при этом потребность в подобного рода вмешательствах неуклонно возрастает. Однако одним из драматических осложнений при ортопедических манипуляциях является тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Особое значение для профилактики тромбоэмболических осложнений имеет как соблюдение надлежащей длительности приема антикоагулянтов, так и режима дозирования. Целью исследования послужила оценка эффективности дабигатрана этексилата для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Представленные данные основаны на результатах клинико-инструментального обследования пациентов в течение 4 недель после эндопротезирования тазобедренного сустава. Эффективность профилактики оценивалась по результатам компрессионной ультразвуковой сонографии, безопасность – по геморрагическим проявлениям в период наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности дабигатрана этексилата, низком уровне нежелательных явлений в сочетании с достоверно большей приверженностью пациентов к продолжению антикоагулянтной профилактики пероральным препаратом по сравнению с инъекционным введением профилактических доз НМГ.

**Ключевые слова:** эндопротезирование, тромбоз глубоких вен, антикоагулянты, дабигатран.

## DABIGATRAN – THE NEW APPROACH FOR DEEP VENOUS THROMBOSIS PROPHYLAXIS

T.B. Minasov, B.Sh. Minasov, Sh.Z. Zagidullin, N.Sh. Zagidullin, E. Caglayan, N. Gassanov

The amount of total joint replacement is more than 1.5 mln world wide and requirement is increasing each year. Nevertheless one of the most dramatic complication after orthopedic manipulations are deep venous thrombosis. As known, two aspects of prophylaxis are most important: duration of treatment and the doses of drugs. The aim of study was to analyse the influence of dabigatran for the risk of postop complications with the short time patients treatment complains. Treatment combination with dabigatran was clinically effective and the rate of adverse events was low. Thus we can conclude that treatment complains of dabigatran significantly higher than traditional injections of low molecular weight heparins.

Key words: joint replacement, deep venous thrombosis, anticoagulants, dabigatran.

По данным статистики НИИ ревматологии РАМН, на долю дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника приходится более 80% ревматологических заболеваний. В то же время социально значимой проблемой для лиц пожилого и старческого возраста являются медиальные и субкапитальные переломы шейки бедренной кости. Так, в США ежегодно регистрируется 98–99 переломов данной локализации на 100 тыс. жителей – это около 250 тысяч случаев [8].

Эндопротезирование крупных суставов зачастую является методом выбора при лечении дегенеративных заболеваний суставов и переломов проксимального отдела бедренной кости в случаях, когда остеосинтез заведомо не эффективен. Количество тотальных артропла-

стик в мировой практике достигает полутора миллионов ежегодно. Целью артропластики, несомненно, является избавление от болевого синдрома, восстановление физиологического объема движений при остеоатрозе и ранняя активизация в случае переломов проксимального отдела бедра. Одним из основных осложнений при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей является развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Ежегодно в 25 странах Европы регистрируется более 680 тыс. случаев ТГВ и свыше 430 тыс. случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА служит причиной 10–12% всех смертей в стационаре [2].

При отсутствии адекватной профилактики при проведении оперативных вмешательств у

больных, госпитализированных в хирургические стационары, частота развития венозной тромбоземболии (ВТЭ) колеблется от 10 до 40%, а при обширных ортопедических вмешательствах достигает 40–60% [8].

Рекомендации по профилактике ВТЭ Американской коллегии торакальных врачей относят протезирование тазобедренного и коленного суставов к группе высокого риска.

В соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных: профилактика ТЭЛА при хирургических и иных инвазивных вмешательствах», утвержденным МЗ РФ 09.07.03, к группе больных с высокой степенью риска ТЭЛА относятся все пациенты, которым проводится эндопротезирование крупных суставов.

Продолжительное время нефракционированный гепарин (НФГ) и антагонисты витамина К были единственными доступными в клинической практике антикоагулянтами. НФГ ингибирует факторы IIa (тромбин), Xa и в меньшей степени IXa, XIa и XIIa, в то время как антагонисты витамина К снижают активность факторов II (протромбина), VII, IX, X. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) действует более селективно, чем НФГ, ингибируя как фактор Xa, так и тромбин. Несмотря на свою эффективность, эти препараты имеют серьезные ограничения к применению. Например, у антагонистов витамина К крайне узкое терапевтическое окно и непредсказуемый эффект, поэтому пациенты, принимающие эти препараты, нуждаются в постоянном лабораторном контроле эффективности проводимой терапии и ее безопасности [3].

Известно, что тромбин стимулирует синтез фибрина, активирует факторы V, VIII, IX, XIII, кроме того, под действием тромбина происходит альтерация мембран тромбоцитов с последующим высвобождением ферментов, провоспалительных цитокинов и ряда других факторов свертывания. Учитывая, что тромбин играет ключевую роль в коагуляционном каскаде, патогенетически оправданным представляется применение селективных конкурентных прямых ингибиторов тромбина [1, 6].

Учитывая продолжительность тромбопрофилактики, необходимость приема препарата как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, оптимальным способом профилактики должен быть препарат перорального приема с высокой биодоступностью, воздействующий только на один фактор свертываемости, с широким терапевтическим окном, низким риском кровотечений и отсутствием необходимости в постоянном лабораторном контроле. В наибольшей степени данным требованиям отвечает

дабигатрана этексилат, о чем свидетельствуют результаты клинических исследований.

В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2009 году по показаниям профилактики ВТЭ у пациентов после ортопедических операций. В странах Европейского союза он рекомендован для профилактики тромбозов после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Рекомендации по применению при протезировании крупных суставов и фибрилляции предсердий базируются на основании клинических исследований RE-NOVATE, RE-MODEL, RE-LY [3–5].

Важным аспектом профилактики ВТО является степень приверженности больных к назначенной медикаментозной коррекции, которая связана, в первую очередь, с эффективностью лечения и переносимостью проводимой терапии. На комплаентность могут влиять различные факторы: характер заболевания, зависимость от персонала ЛПУ, сложность режима приема препарата, побочные эффекты и переносимость лекарств, стоимость и доступность лечения, личностные особенности пациента, кроме того известно, что комплаентность обратно зависит от частоты побочных эффектов.

**Целью** исследования послужило изучение приверженности пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, к применению средств, направленных на профилактику ТГВ нижних конечностей, а также оценка эффективности и безопасности антикоагулянтных препаратов.

Были изучены результаты лечения 94 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Из них по поводу коксартроза оперировано 73 (77,6%) пациента, средний возраст которых составил 64,8 лет (от 58 до 71), и переломов в области медиального отдела шейки бедренной кости – 21 (22,4%) пациент, средний возраст – 71,4 лет (от 67 до 83 лет). При возрасте пациентов старше 75 лет, согласно инструкции, осуществлялся анализ клиренса креатинина в динамике, а дозировка препарата составляла 150 мг в сутки.

Критериями включения были возраст старше 50 лет, масса более 45 кг. Критериями исключения были наличие в анамнезе сосудистых заболеваний головного мозга, выполненные хирургические вмешательства, отличные от эндопротезирования, неконтролируемая гипертония и/или инфаркт миокарда в предшествующие 3 месяца, хронические заболевания печени и почек в стадии обострения. Основную группу составил 51 пациент, принимавший дабигатрана этексилат в дозировке 220 мг один раз в день ежедневно, на-

чая с половинной суточной дозы через 1–4 часа после завершения вмешательства. В группу контроля вошло 43 пациента, получавших надропарин кальция по схеме в дозировке 0,3 или 0,4 мг подкожно в зависимости от массы тела. Всем пациентам было рекомендовано эластическое бинтование нижних конечностей на протяжении 14 дней после операции, ходьба с ограничением нагрузок на оперированную конечность до 4 недель и применение 100 мг в сутки ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта. Длительность медикаментозной профилактики ТГВ рекомендовалась на период до четырех недель.

В качестве первичного показателя эффективности анализировался симптоматический тромбоз глубоких вен нижних конечностей, подтверждаемый методом компрессионной ультразвуковой сонографии через 6 дней после вмешательства. Известно, что сонография не имеет самостоятельного значения для диагностики ТГВ ввиду ее низкой информативности при неокклюзионных формах. Тем не менее, ее применение более предпочтительно для скринингового анализа, в то время как показания к венографии весьма дискутабельны в связи с инвазивностью методики. Известно, что в среднем риск ВТО после эндопротезирования сохраняется вплоть до 21 дня после вмешательства. Однако, согласно данным исследований [5, 6], максимальный риск приходится на первую неделю, поэтому компрессионная ультразвуковая сонография выполнялась на 6-й день после операции.

В качестве первичного показателя безопасности использовалась частота различного рода нежелательных явлений и клинически значимых кровотечений на протяжении лечебного периода. Средняя длительность пребывания в стационаре составляла 12,4 дней. Общая продолжительность наблюдения за пациентами обеих групп составляла 4 недели, после чего выполнялись контрольная рентгенография и анализ приверженности к лечению и посредством учета содержимого упаковочных блистеров изпод препаратов.

Не было выявлено значимых отличий в частоте встречаемости клинически выраженных тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Сонографические подтверждения были выявлены у 4 (19,1%) пациентов основной и у 6 (27,2%) контрольной группы. Клинически значимые кровотечения в виде геморрагических пятен вокруг краев раны были выявлены у 3 (14,28%) пациентов основной и 1 (4,5%) пациента контрольной группы, при этом разница показателей между группами не была достоверной (рис. 1.)



Рис. 1. Общее количество наблюдений и выявленные осложнения

В процессе проведенного исследования было выявлено, что, несмотря на рекомендации, более половины пациентов полностью прекращают прием инъекционных антикоагулянтов непосредственно после выписки из стационара в среднем в конце второй недели после операции из-за экономических причин либо в силу зависимости от медперсонала, продолжая при этом из назначенных средств с высокой комплаентностью принимать лишь аспирин. В то же время 85,4% пациентов контрольной группы принимали дабигатрана этексилат на протяжении рекомендованных 4 недель после вмешательства ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

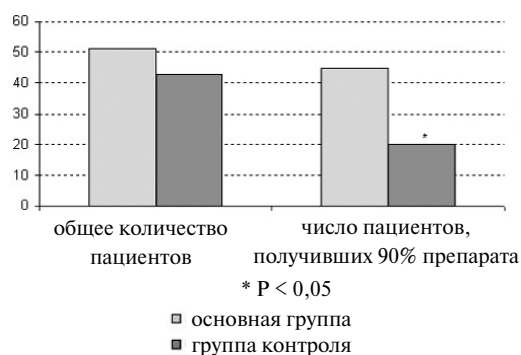


Рис. 2. Приверженность пациентов к приему препаратов, направленных на профилактику ВТО

## Выводы

1. Применение дабигатрана этаксилата является эффективным средством профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, при этом его эффективность сопоставима с применяемым по схеме надропарином.

2. Применение дабигатрана этаксилата является безопасным, не вызывает клинически значимых побочных эффектов, что не ограничивает длительность его применения.

3. Важным преимуществом дабигатрана является его комплаентность, которая была достоверно выше, чем у инъекционного надропарина, что обеспечило длительную приверженность приему препарата на протяжении всего периода рекомендованной терапии.

Таким образом, преимуществами дабигатрана этаксилата являются эффективность, сопоставимая с НМГ, удовлетворительный профиль безопасности и возможность перорального приема, что обеспечивает приемлемые условия широкого применения как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

### Литература

1. Blech, S. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans / S. Blech [et al.] // *Drug. Metab. Dispos.* — 2008. — Vol. 36. — P. 386–399.
2. Cohen, A.T. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study / A.T. Cohen [et al.] // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371. — P. 387–394.
3. Connolly, S.J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1139–1151.
4. Eriksson, B.I. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial / B.I. Eriksson [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5. — P. 2178–2185.
5. Eriksson, B.I. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, noninferiority trial / B.I. Eriksson [et al.] // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 949–956.
6. Hirsh, J. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range / J. Hirsh [et al.] // *Chest.* — 2001. — Vol. 119. — P. 8S–21S.
7. Liesenfeld, K.H. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis / K.H. Liesenfeld [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 62. — P. 527–537.
8. Hip fracture outcomes in people age fifty and over. Background paper, Office of Technology Assessment. Washington, DC: US GPO, 2004.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Минасов Тимур Булатович – к.м.н. доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИПО БГМУ

e-mail: m004@yandex.ru;

Минасов Булат Шамильевич – профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с курсом ИПО БГМУ;

Загидуллин Шамиль Зарифович – профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом ИПО БГМУ;

Загидуллин Науфаль Шамильевич – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ИПО БГМУ;

Каглаян Эврен – старший ординатор университетской клиники внутренних болезней г. Кельна, Германия;

Гасанов Н. – ординатор университетской клиники внутренних болезней г. Кельна, Германия.