



Малинка Т.В. ✉, Галицкая С.С.

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

АЧТВ vs антиХа: подмена понятий при контроле терапии низкомолекулярными гепаринами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, подбор и анализ данных – Малинка Т.В.; концепция и дизайн исследования – Галицкая С.С., Малинка Т.В.; редактирование – Галицкая С.С.

Подана: 10.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: malinkatamara@mail.ru

Резюме

Цель. Сравнить диагностические способности антиХа и активированного частично-го тромбопластинового времени (АЧТВ) в контроле терапии низкомолекулярными гепаринами.

Материалы и методы. Для реализации задач исследования был проведен ретроспективный анализ клиничко-лабораторных данных 20 пациентов, находившихся на стационарном лечении в условиях государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь в период с сентября по декабрь 2021 г. Сбор лабораторных данных для исследования проводился на этапе госпитализации пациентов с инфекцией COVID-19 в отделения стационара. В ходе работы оценены результаты 89 коагулограмм, включая уровни АЧТВ, РАЧТВ и антиХа. Данные представлены как медиана и межквартильный размах Ме (Q1; Q3), среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), минимальные (MIN) и максимальные (MAX) значения. Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов программ SPSS Statistics (IBM, США) и Excel 2016 (Microsoft, США). Уровень статистической значимости тестов определялся по значению $p < 0,05$.

Результаты. В результате статистического анализа коагулограмм установлено, что средние значения и медиана АЧТВ не достигали референсных значений и составили соответственно $32,89 \pm 9,65$ сек. и 30,1 (27,55; 34,7). РАЧТВ в большинстве проб не достигло значения 1,5 и в 75% исследований его уровень составил менее 1,1. Линейным регрессионным анализом выявлено, что для групп коагулограмм с уровнями антиХа от 0,5 до 1,0 МЕ/мл и более 1,0 МЕ/мл отсутствует линейная взаимосвязь между значениями АЧТВ и антиХа: коэффициенты детерминации R^2 полученных прогнозных моделей 0,0036 и 0,0649 соответственно. В то же время для группы анализов с уровнем антиХа до 0,5 МЕ/мл получена линейная регрессионная модель, успешно предсказывающая результаты значений коагулограмм в 38% исследований, что свидетельствует о более тесной связи АЧТВ и антиХа для низких диапазонов последнего, но сила связи между показателями недостаточная, чтобы рассуждать о высокой тождественности тестов между собой.

Заключение. На сегодняшний день можно говорить о том, что определение уровня антиХа является эффективным методом контроля терапии низкомолекулярными гепаринами. Хотя АЧТВ и является дешевым и легкодоступным тестом, который обычно используется для мониторинга применения нефракционированного гепарина, он не может обеспечить адекватный контроль целевой дозировки низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, контроль, низкомолекулярные гепарины, активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ, антиХа

Tamara V. Malinka ✉, Svetlana S. Galitskaya

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

APTT vs AntiXa: Concept Substitution when Monitoring Low-Molecular-Weight Heparin Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, selection and analysis of analytical data – Tamara V. Malinka; study concept and design – Svetlana S. Galitskaya, Tamara V. Malinka; editing – Svetlana S. Galitskaya.

Submitted: 10.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: malinkatamara@mail.ru

Abstract

Purpose. To compare diagnostic capabilities of antiXa and activated partial thromboplastin time (APTT) in monitoring low-molecular-weight heparin therapy.

Materials and methods. To achieve the purpose of the study, a retrospective analysis of clinical and laboratory data of 20 patients who were hospitalized at the State Institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administration of the President of the Republic of Belarus from September to December 2021 was carried out. The collection of laboratory data was carried out at the stage of hospitalization of patients with COVID-19 infection in inpatient departments. A total of 89 coagulograms were evaluated, including the levels of APTT, RAPTT and antiXa. Data are presented as median and interquartile range Me (Q1:Q3), mean and standard deviation ($M \pm SD$), and minimum (MIN) and maximum (MAX) values. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics (IBM, USA) and Excel 2016 (Microsoft, USA) software packages. The level of statistical significance of the tests was determined by $p < 0.05$.

Results. Statistical analysis of coagulograms revealed that the mean and median values of aPTT did not reach the reference values being 32.89 ± 9.65 sec and 30.1 (27.55; 34.7), respectively. RAPTT in most samples did not reach the value of 1.5, and in 75% tests its level was less than 1.1. Linear regression analysis revealed that for coagulograms groups with antiXa levels ranging from 0.5 to 1.0 IU/ml and more than 1.0 IU/ml there was no linear relationship between APTT and antiXa values: the coefficients of determination R^2 of the obtained prediction models were 0.0036 and 0.0649 respectively. At the same time, a linear regression model was obtained for the group of tests with antiXa levels up to 0.5 IU/ml,



successfully predicting the results of coagulogram values in 38% of tests, indicating a closer relationship between aPTT and antiXa at low ranges of the latter, but the relation strength between values was not sufficient to reason about the high identity between the tests.

Conclusion. Today we can say that the determination of the level of antiXa is an effective method for monitoring therapy with low molecular weight heparins. Although the APTT is a cheap and readily available test that is commonly used to monitor the use of unfractionated heparin, it cannot adequately control the target dosage of low molecular weight heparins.

To date, it is reasonable to assume that the determination of antiXa levels is an effective method for monitoring low-molecular-weight heparin therapy. Although APTT is a low-cost and readily available test commonly used to monitor unfractionated heparin administration, it cannot provide adequate control of the target dosage of low-molecular-weight heparin.

Keywords: anticoagulant therapy, control, low-molecular-weight heparins, activated partial thromboplastin time, APTT, antiXa

■ ВВЕДЕНИЕ

Поиск устойчивого равновесия при применении антикоагулянтной терапии не теряет своей актуальности, несмотря на обширный опыт работы с этой группой препаратов [1]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) эти лекарственные средства входят в пятерку групп медикаментов, которые чаще других вызывают нежелательные лекарственные реакции и сохраняют за собой звание препаратов высокого риска. Они занимают первое место по причинам обращений за неотложной помощью в связи с нежелательными лекарственными реакциями и второе место по обусловленным этим фактом госпитализациям [2, 3].

На сегодняшний день превалирует мнение, что при назначении препаратов этой группы рутинный мониторинг необязателен. Однако выделяют ряд клинических ситуаций, в которых осуществление контроля будет целесообразным. Например, почечная недостаточность, избыточный вес тела, длительный курс терапии антикоагулянтами.

Выбор метода контроля антикоагулянтной терапии определяется механизмом действия той или иной группы препаратов. Так, нефракционированный гепарин взаимодействует с естественным антикоагулянтом антитромбином III и повышает его способность связываться с активными факторами свертывающей системы. В то время как низкомолекулярные гепарины угнетают активность главным образом фактора Ха свертывающей системы крови, не оказывая заметного влияния на протеазную активность тромбина [4]. Соответственно, контроль за терапией низкомолекулярными гепаринами может осуществляться определением активности антиХа-фактора, отражающего степень угнетения данного компонента коагуляционного каскада. Действие же нефракционированного гепарина при необходимости определяется контролем уровня АЧТВ. При этом определение АЧТВ может только частично характеризовать антитромботическую активность низкомолекулярных гепаринов [5, 6].

Однако обзор реальной клинической практики показывает имеющуюся тенденцию оценки активности низкомолекулярных гепаринов не с помощью специфического метода – определения уровня антиХа, а на основании оценки уровня АЧТВ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить диагностические способности антиХа и АЧТВ в контроле терапии низкомолекулярными гепаринами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации задач исследования был проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 20 пациентов с инфекцией COVID-19, находившихся на стационарном лечении в условиях государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (далее – Центр) в период с сентября по декабрь 2021 г. Учитывая основную цель исследования, в анализ включены пациенты, которые в соответствии с утвержденными протоколами лечения получали низкомолекулярные гепарины.

В ходе работы оценено 89 коагулограмм, содержащих информацию, об уровне АЧТВ, РАЧТВ и антиХа. Исследования проводились на анализаторе для оценки системы гемостаза модели ACL TOP 500CTS (Instrumentation Laboratory, США). В соответствии с рекомендациями инструкции по применению данного оборудования терапевтическая концентрация антиХа на фоне лечения низкомолекулярными гепаринами составляет 0,5–1,0 МЕ/мл. Для сопоставимости показателей все три параметра определялись из одной пробы крови.

Определение референсных значений антиХа может зависеть от конкретного наименования используемого препарата, кратности введения, а также рекомендаций производителя [7]. В основу ряда отечественных методических рекомендаций, в частности по ведению пациентов с инфекцией COVID-19, положена градация на три уровня антиХа: 1-й – до 0,5 МЕ/мл; 2-й – 0,5–1,0 МЕ/мл; 3-й – 1,0 МЕ/мл и выше. В соответствии с этими значениями антиХа результаты коагулограмм были разделены на три исследуемые группы.

Данные представлены как медиана и межквартильный размах Me (Q1; Q3), среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), минимальные (MIN) и максимальные (MAX) значения. Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов программ SPSS Statistics (IBM, США) и Excel 2016 (Microsoft, США). Уровень статистической значимости тестов определялся по значению $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре проведенной антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами отмечено использование 3 наименований препаратов: надропарина кальция, дальтепарина натрия, эноксапарина натрия (табл. 1). Пациентам, включенным в данное исследование, терапия низкомолекулярными гепаринами проводилась с первого дня нахождения в стационаре, что в среднем соответствовало 5–9-му дню от начала заболевания. Преимущественно использовался надропарин кальция (79% пациентов).

В результате статистического анализа коагулограмм установлено, что средние значения и медиана АЧТВ не достигали референсных значений и составили соответственно $32,89 \pm 9,65$ сек. и 30,1 (27,55; 34,7). В большинстве проб РАЧТВ не достигло минимально требуемого значения 1,5 и в 75% исследований его уровень составил менее 1,1 (табл. 2).

Таблица 1
Структура проведенной антикоагулянтной терапии
Table 1
Structure of anticoagulant therapy performed

Параметр	Данные
Начало терапии НМГ (от госпитализации), дни	1,0 (1,0; 1,0)
Начало терапии НМГ (от заболевания), дни	7,0 (5,0; 9,0)
Доза надропарина кальция, МЕ, MIN	5700 (5600; 8550)
Доза надропарина кальция, МЕ, MAX	11 400 (5700; 14 250)
Доза надропарина кальция, МЕ/кг, MIN	68 (58; 88)
Доза надропарина кальция, МЕ/кг, MAX	116 (68; 175)
Доза дальтепарина натрия, МЕ, MIN – MAX	5000–10 000
Доза дальтепарина натрия, МЕ/кг, MIN – MAX	61–122
Доза эноксапарина натрия, МЕ, MIN – MAX	3000–10 000
Доза эноксапарина натрия, МЕ/кг, MIN – MAX	41–129

С целью определения взаимосвязи между оцениваемыми критериями проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (табл. 3). Выявлена статистически значимая слабая положительная корреляционная связь уровней АЧТВ и РАЧТВ с уровнями антиХа. Полученные результаты свидетельствуют в пользу основной гипотезы данной работы – отсутствие тождественности АЧТВ и антиХа в контроле антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами.

Учитывая высокую, практически функциональную, корреляционную взаимосвязь между АЧТВ и РАЧТВ ($r=0,0997$, $p=0,0001$), для дальнейшего исследования принято решение применять показатель АЧТВ.

Для выяснения характера взаимосвязи АЧТВ и антиХа построена диаграмма рассеяния (рис. 1), которая выявила тенденцию к возможной линейной взаимосвязи между исследуемыми показателями, особенно в диапазоне антиХа до 0,5 МЕ/мл.

Таблица 2
Статистический анализ результатов коагулограмм
Table 2
Statistical analysis of coagulograms results

Статистический критерий оценки	АнтиХа, МЕ/мл	АЧТВ, сек.	РАЧТВ
N	89	89	89
Среднее	0,65±0,37	32,89±9,65	1,04±0,30
Минимум	0,07	20,10	0,64
Максимум	1,58	78,30	2,50
Медиана (Q1; Q3)	0,61 (0,33; 0,93)	30,1 (27,55; 34,7)	0,96 (0,88; 1,1)

Таблица 3
Корреляционный анализ уровней АЧТВ и РАЧТВ с антиХа
Table 3
Correlation analysis between APTT and RAPT levels, and antiXa

	Показатель	
	АЧТВ	РАЧТВ
Корреляция Пирсона, r	0,430	0,441
Знач. (двухсторонняя), p	0,0001	0,0001
N	89	89

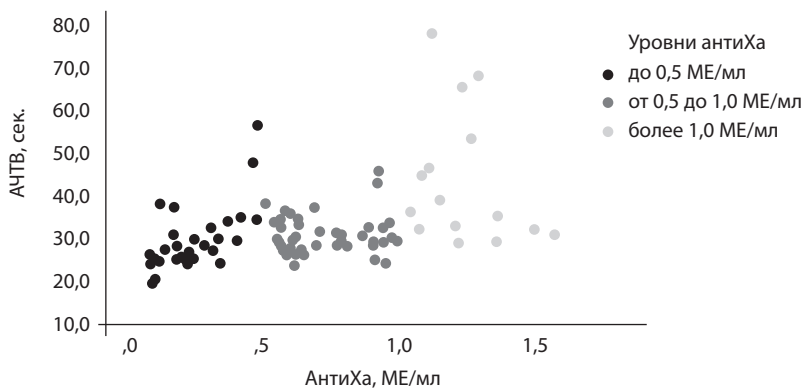


Рис. 1. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа с группировкой по уровням антиХа
Fig. 1. Scatterplot for APTT and antiXa grouped by antiXa levels

С использованием методики однофакторного линейного регрессионного анализа установлено, что для всей исследуемой совокупности тестов взаимосвязь АЧТВ и антиХа можно описать следующей формулой:

$$Y = 11,078 \times X + 25,734,$$

где Y – это прогнозный уровень АЧТВ в секундах,
X – это измеренный уровень антиХа в МЕ/мл.

Полученная модель прогноза взаимосвязи АЧТВ и антиХа для всей совокупности образцов коагулограмм смогла правильно предсказать результаты менее чем в 19% исследований (коэффициент детерминации $R^2=0,1846$), что позволяет сделать вывод об отсутствии существенной связи между исследуемыми уровнями АЧТВ и антиХа.

Для групп коагулограмм, ранжированных по уровням антиХа, проведенный корреляционный анализ установил, что только в группе анализов антиХа до 0,5 МЕ/мл имеется статистически значимая положительная корреляционная связь между антиХа и АЧТВ (табл. 4).

Линейным регрессионным анализом выявлено, что для групп коагулограмм с уровнями антиХа от 0,5 до 1,0 МЕ/мл и более 1,0 МЕ/мл отсутствует линейная взаимосвязь между исследуемыми параметрами: коэффициенты детерминации R^2 полученных прогнозных моделей 0,0036 и 0,0649 соответственно (рис. 2 и 3). Что может служить еще одним аргументом в пользу нерациональности замены антиХа на АЧТВ при проведении контроля антикоагулянтной терапии у исследуемой когорты пациентов.

Таблица 4
Корреляционный анализ значений АЧТВ и РАЧТВ с антиХа
Table 4
Correlation analysis between APTT and RAPTT values, and antiXa

Группы по антиХа	АЧТВ	РАЧТВ
Менее 0,5 МЕ/мл	$r=0,619, p=0,0001$	$r=0,634, p=0,0001$
От 0,5 до 1,0 МЕ/мл	$r=0,060, p=0,699$	$r=0,063, p=0,063$
Более 1,0 МЕ/мл	$r=-0,255, p=0,359$	$r=-0,237, p=0,396$

В то же время для группы анализов с уровнем антиХа до 0,5 МЕ/мл получена линейная регрессионная модель, успешно предсказывающая результаты значений коагулограмм в 38% исследований (рис. 4), что свидетельствует о более тесной связи АЧТВ и антиХа для низких диапазонов последнего, но сила связи между показателями недостаточная, чтобы говорить о высокой тождественности тестов между собой. Данный факт, а также вышеописанная статистически значимая корреляция антиХа и АЧТВ в 1-й группе могут стать предпосылками для дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными шведскими учеными в 2014 г. [8]. В работе было оценено влияние двух препаратов низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин, тинзапарин) на такие показатели коагулограммы, как АЧТВ (определялся четырьмя различными методиками), антиХа и генерации тромбина. Несмотря на обозначенные авторами слабые места данной работы (исследование проводилось *in vitro* и забор крови осуществлялся только у здоровых

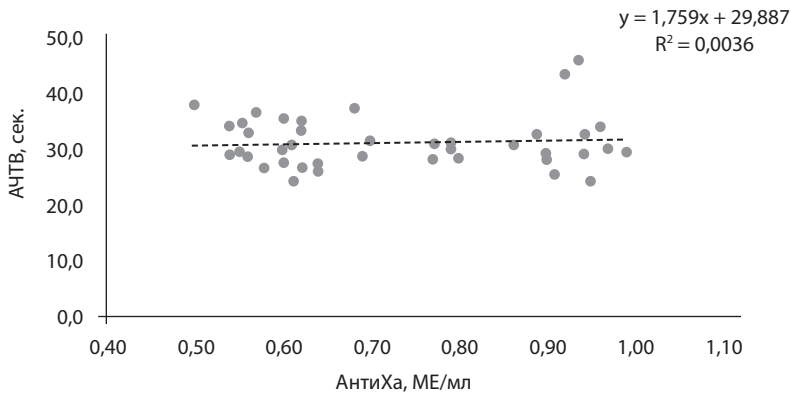


Рис. 2. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа (для интервала антиХа 0,5–1,0 МЕ/мл)
Fig 2. Scatterplot for APTT and antiXa (for antiXa interval 0.5–1.0 ME/ml)

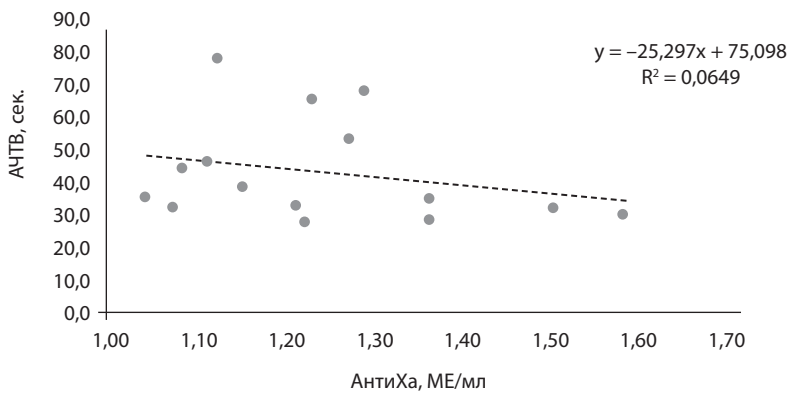


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа (для значений антиХа более 1,0 МЕ/мл)
Fig. 3. Scatterplot for APTT and antiXa (for antiXa level higher than 1.0 ME/ml)

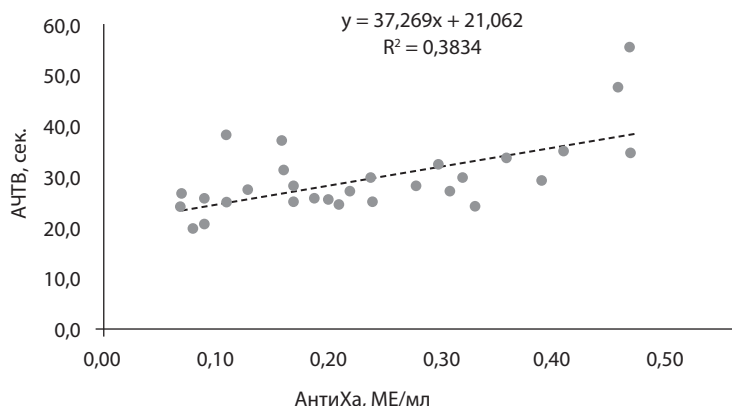


Рис. 4. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа (для значений антиХа менее 0,5 МЕ/мл)
Fig. 4. Scatterplot for APTT and antiXa (for antiXa level less than 0.5 ME/ml)

пациентов), было установлено наличие меньшей корреляционной связи дозы вводимого антикоагулянта с АЧТВ, чем с антиХа.

В целом полученные данные свидетельствуют о низком соответствии значений антиХа и АЧТВ друг другу, особенно при назначении гепаринов с требуемыми целевыми показателями антиХа более 0,5 МЕ/мл. Данные результаты следует рассматривать как аргумент в пользу предпочтительного использования для мониторинга эффективности применения низкомолекулярных гепаринов измерения уровней антиХа [9, 10].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день можно говорить о том, что определение уровня антиХа является эффективным методом контроля терапии низкомолекулярными гепаринами. Хотя АЧТВ и является дешевым и легкодоступным тестом, он не может обеспечить адекватный контроль целевой дозировки низкомолекулярных гепаринов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3042–67.
2. Adverse Drug Events from Specific Medicines [Electronic resource]. Available at: <https://www.cdc.gov/medicationsafety/adverse-drug-events-specific-medicines.html>. (accessed 27.07.2022)
3. Overview – anticoagulant medicines [Electronic resource]. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/anticoagulants/> (accessed 27.07.2022)
4. Sharma SK. Low molecular weight heparins. *Med J Armed Forces India*. 1998;54(3):285–286. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30571-3.
5. Konorev MR. *Course of lectures on pharmacology*. Vitebsk, 2015, 250 p. (in Russian)
6. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017;48(4):295–313.
7. Wei MY, Ward SM. The Anti-Factor Xa Range For Low Molecular Weight Heparin Thromboprophylaxis. *Hematol Rep*. 2015;7(4):5844. doi: 10.4081/hr.2015.5844.
8. Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, Tynngård N, Schött U Monitoring Low Molecular Weight Heparins at Therapeutic Levels: Dose-Responses of, and Correlations and Differences between aPTT, Anti-Factor Xa and Thrombin Generation Assays. *PLoS ONE*. 2015;10(1): e0116835. doi: 10.1371/journal.pone.0116835
9. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. *Biomedicine*. 2021;9(3):262. doi: 10.3390/biomedicine9030262.
10. Anticoagulant monitoring [Electronic resource]. Available at: <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/RCPA-Manual/Clinical-Problems/A/Anticoagulant-monitoring> (accessed 27.07.2022)