

© Коллектив авторов, 2015
УДК 615.273.53:615.015.15:006.922.4

И. В. Гельцер, О. А. Смирнова, О. Ю. Матвиенко, О. Г. Головина, Л. П. Папаян

ИЗМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ РИВАРОКСАБАНА НА ПРОТЯЖЕНИИ СУТОК

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»
(дир. — проф. А. В. Чечеткин), Санкт-Петербург

Ключевые слова: антикоагулянтное действие, ривароксабан, фармакокинетика, система протеина С

Введение. Прямые оральные витамин К-независимые антикоагулянты (НОАК), включая ингибиторы тромбина (дабигатран «Прадакса»), ингибиторы фактора Ха (ф.Ха) (ривароксабан «Ксарелто», аписабан «Эликвис» и эдоксабан «Ликсиана»), зарегистрированы в настоящее время в клинической практике для применения по специальным показаниям [3]. Все НОАК ассоциированы с быстрым ответом и предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой [4].

Прямые ингибиторы ф.Ха нейтрализуют как свободный, так и связанный ф.Ха. Известно, что одна молекула ф.Ха в протромбиназном комплексе способствует образованию 1000 молекул тромбина. В результате действие ингибиторов проявляется в виде снижения уровня генерации тромбина, что ограничивает образование сгустка [6]. Ривароксабан (прямой ингибитор ф.Ха) утвержден во всем мире для профилактики венозного тромбоза после операций по замене тазобедренного или коленного суставов, для лечения тромбозов глубоких вен (ТГВ) и(или) тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА, профилактики инсультов и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Особенности фармакокинетики ингибиторов ф.Ха является то, что препарат обладает высокой биодоступностью (до 80%), быстро абсорбируется и достигает макси-

мальной концентрации через 2–4 ч после приема, 90% ривароксабана связывается с белками плазмы. $T_{1/2}$ составляет 12–13 ч у здоровых пожилых субъектов. Только $1/3$ элиминируется через почки, $2/3$ — через печень с помощью СYP-независимых механизмов, кроме СYP 3A4 и 2C8. В коррекции дозировки нуждаются пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, у которых клиренс креатинина менее 30 мл/мин, и пациенты со сниженной функцией печени [5]. Как известно, риск прогрессирования и рецидивирования тромбоэмболических осложнений наблюдается, когда в крови пациента отмечается высокий уровень тромбинемии [1]. Рекомендуют включать назначенные ривароксабана при продленной терапии один раз в сутки.

С учетом фармакокинетических особенностей препарата возникает вопрос: обеспечивает ли однократный прием ривароксабана стабильную гипокоагуляцию в течение суток? Каков уровень снижения генерации тромбина на пике концентрации препарата в крови и нет ли всплеска тромбинемии через сутки после последнего приема? За счет каких механизмов обеспечивается достаточный антикоагулянтный эффект на протяжении суток?

Цель исследования — определение динамики ингибции генерации тромбина на протяжении суток у пациентов на фоне приема ривароксабана.

Материал и методы. Обследованы 35 пациентов (18 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 25 до 79 лет (средний возраст 55 лет), получавших лечение ривароксабаном в дозах 10, 15 и 20 мг/сут по поводу ТГВ, ТЭЛА, для тромбопрофилактики при мерцательной аритмии (основная группа).

Сведения об авторах:

Гельцер Ирина Валерьевна (e-mail: grebennikova.irina@bk.ru), Смирнова Ольга Анатольевна (e-mail: olasova@rambler.ru),

Матвиенко Олеся Юрьевна (e-mail: matolesya@mail.ru), Головина Ольга Георгиевна (e-mail: olga.golovina.48@mail.ru),

Папаян Людмила Петровна (e-mail: papayan@mail.ru), лаборатория свертывания крови, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Исследование проводили не раньше, чем через 14 дней после начала терапии. Взятие крови осуществляли двукратно: на пиковой концентрации препарата в крови (через 1,5–4 ч после приема) и на минимальной концентрации препарата (через 19–39 ч после последнего приема ривароксабана). Контрольную группу составили 28 практически здоровых людей, сравнимых по полу и возрасту.

Антикоагулянтное действие препарата оценивали с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) методом калиброванной автоматизированной тромбинографии (КАТ) в бедной тромбоцитами плазме в стандартной постановке и с добавлением рекомбинантного человеческого тромбомодулина (rh-TM) для оценки работы системы протеина С. В обоих случаях конечная концентрация тканевого фактора (TF) составляла 5 пмоль [2]. С помощью программного обеспечения «Thrombinoscope®» версии 3.0.0.26 производили построение и расчет показателей кривых генерации тромбина. Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЕТР, нмоль/мин), максимальный уровень генерации тромбина (Реак thrombin, нмоль), а также рассчитывали чувствительность к ТМ (%), отражающую процент падения ЕТР и Реак thrombin при добавлении в реакционную смесь rh-TM. Уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении эффективности работы системы протеина С (ПС). Результаты обработаны с помощью «STATISTICA 6.0». Определяли значения медианы (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценку достоверности различий между двумя независимыми выборками проводили с использованием критерия Манна—Уитни, различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В таблице представлены показатели ТГТ на фоне максимальной концентрации препарата (через 1,5–4 ч после приема) и при минимальном содержании ингибитора ф.Ха в плазме крови (через 19–39 ч после приема).

Как видно из представленной таблицы, на фоне максимальной концентрации ривароксабана (через 1,5–4 ч после приема препарата) в основной группе пациентов имело место значимое сниже-

ние всех исследуемых показателей по сравнению с контрольной. Эти данные свидетельствуют о выраженном антикоагулянтном действии препарата. Чувствительность к ТМ, рассчитанная как по показателям ЕТР, так и по значениям Реак, в этот период значительно превышала нормальные значения, что указывает на повышение эффективности действия системы ПС. На фоне минимального содержания препарата в крови (через 19–39 ч после приема) действие ингибитора ф.Ха сохранялось, но было менее выраженным. Показатель ЕТР оставался ниже нормы только в постановке с добавлением ТМ, при этом чувствительность к ТМ, рассчитанная по показателю ЕТР, превышала значения в контрольной группе. Максимальный уровень генерации тромбина (Реак thrombin) был значительно снижен в обоих вариантах постановки ТГТ, что говорит о достаточной гипокоагуляции, обеспечиваемой ривароксабаном в течение всего времени до следующего приема препарата. Однако чувствительность к ТМ, в отличие от показателей при максимальной концентрации препарата, не превышала нормальных значений, что может быть связано с малым числом наблюдений. 6 пациентов основной группы были обследованы спустя 30–39 ч после приема препарата, их показатели тромбограммы находились в пределах нормальных колебаний (ЕТР: Me — 2003,4, ДИ: 1473,5–2441,6; Реак: Me 243,6, ДИ: 167,7–356,5; $p=0,5$), всплеска тромбинемии не наблюдали, что также может свидетельствовать о длительном поддержании (более суток) гипокоагуляционных изменений при терапии ривароксабаном. В исследовании D.Arachchilage и соавт. [3] получены аналогичные данные о поддержании антикоагулянтного действия препарата в течение 24 ч при

Показатели тромбограммы у пациентов через 1,5–4 и 19–39 ч после приема ривароксабана (Me, 95% ДИ)

Показатели	Контрольная группа (n=28)	Основная группа (n=35)	
		через 1,5–4 ч	через 19–39 ч
ЕТР без rh-TM, нмоль/мин	1756 (1220,6–2159,9)	861,6** (482,6–1434,3)	1558,8 (1230,1–2315,4)
ЕТР+rh-TM, нмоль/мин	878 (538,8–1381)	177,4** (73,9–369,8)	574,1* (262,1–1172)
Реак thrombin без rh-TM, нмоль	293,9 (198,7–376,1)	42,7** (23,5–80,3)	164,4** (96,8–279,1)
Реак thrombin+rh-TM, нмоль	174,5 (113,8–310)	22** (7–52,8)	96,7** (42,8–200,8)
Чувствительность к ТМ по показателю ЕТР, %	51,5 (22,9–64,4)	81,9** (60,6–88,8)	67,2** (39,2–81,7)
Чувствительность к ТМ по показателю Реак thrombin, %	35,8 (14,8–53,1)	49* (30–76,3)	38,3 (9,6–66,5)

* $p < 0,0002$.** $p < 0,0001$ — различия достоверны по сравнению с нормальными значениями.

однократном приеме и, соответственно, о снижении тромботического риска. Оценивая генерацию тромбина у пациентов, получающих терапию ривароксабаном, авторы показали, что препарат значительно снижает генерацию тромбина, и антикоагулянтный эффект отражается на всех параметрах тромбограммы. Также отмечено, что показатель ЕТР может значимо не меняться, что объясняется удлинением процесса генерации тромбина [7, 8]. По результатам ТГТ как глобального теста, применяемого нами для оценки антикоагулянтного действия прямого ингибитора ф.Ха, получены данные о гипокоагуляционных изменениях, сохраняющихся на протяжении суток после однократного приема ривароксабана. Можно предположить, что достаточная гипокоагуляция обеспечивается способностью препарата потенцировать работу системы ПС, что проявляется значительным повышением чувствительности к ТМ и сохранением ее на высоком уровне в течение 24–36 ч.

Выводы. 1. Ривароксабан обеспечивает выраженное антикоагулянтное действие на протяжении суток при однократном приеме препарата, о чем свидетельствует значимая гипокоагуляция через 1,5–4 ч после приема ривароксабана и менее выраженная, но сохраняющаяся на достаточном уровне для обеспечения высокой эффективности антитромботической терапии, — через 19–39 ч после приема препарата.

2. Выраженный антикоагулянтный эффект может быть обусловлен усилением работы системы протеина С проводимым лечением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Момот А.П. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения

низкомолекулярных гепаринов // Клини. фармакол. и тер. 2002. № 11. С. 1–5.

2. Наместников Ю.А. Диагностика гиперкоагуляции с помощью теста генерации тромбина: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 52 с.
3. Arachchillage D.R.J., Efthymiou M., Mackie I.J. et al. Rivaroxaban and warfarin achieve effective anticoagulation, as assessed by inhibition of TG and in-vivo markers of coagulation activation, in patients with venous thromboembolism // *Thromb. Res.* 2014. № 11. P. 1–6.
4. Beyer-Westendorf J., Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* 2015. № 113. P. 231–246.
5. Brodmann M. Do novel oral anticoagulants do better than standard therapy in the treatment of deep vein thrombosis? // *Haemostaseologie.* 2013. № 33. P. 218–224.
6. Mann K.G., Brummel K., Butenas. What is all that thrombin for? // *Thromb. Haemost.* 2003. № 7. P. 1504–1514.
7. Samama M.M., Martinoli J.L., LeFlem L. et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor // *Thromb. Haemost.* 2010. № 103. P. 815–825.
8. Samama M.M., Mendell J., Guinet C. et al. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux // *Thromb. Res.* 2012. № 129. P. 77–82.

Поступила в редакцию 08.04.2015 г.

I. V. Gel'tser, O. A. Smirnova, O. Yu. Matvienko,
O. G. Golovina, L. P. Papayan

CHANGE OF ANTICOAGULANT EFFECT OF RIVAROXABAN DURING A DAY

Russian research institute of hematology and transfusiology of Federal medicobiological agency of Russia, Saint-Petersburg

The article presents an assessment of anticoagulant effect of rivaroxaban in 35 patients with thromboembolic diseases. The results of expressed anticoagulant effect of rivaroxaban were obtained during a day (or more). The data of increase in sensitivity to thrombomodulin indicated about work enhancement of protein C system against the background of rivaroxaban therapy.

Key words: *anticoagulant effect, rivaroxaban, pharmacokinetics, system of protein C*