УДК 616-098.115+577

А.А. Мельник

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ — (ДИБИГАТРАН И РИВАРОКСАБАН) И ИХ ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ

Специализированный медицинский Центр Оптима-фарм

Десятки миллионов пациентов во всем мире используют антикоагулянтную терапию. Антикоагулянты являются одними из наиболее часто используемых лекарственных препаратов в различных областях клинической медицины. Они включают средства, которые влияют на систему свертывания крови и используются для предотвращения и лечения артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболий. При этом ежегодно от терапевтических доз антикоагулянтов умирает 50 000 пациентов. Знание их свойств и навыки терапевтического применения необходимы, чтобы достигнуть максимальной пользы и ограничить частоту осложнений, связанных с кровотечениями.

У пациентов, которые нуждаются в профилактике и лечения тромбозов, обычно используют нефракционированные или низкомолекулярные гепарины, а также антагонисты витамина К. Однако все эти антикоагулянты имеют определенные недостатки. Считается, что идеальный антикоагулянт должен обладать следующими качествами [1–3]:

- эффективность, подтвержденная клиническими исследованиями;
- достаточная широта терапевтического действия;
- управляемость гипокоагуляции (отсутствие геморрагических осложнений, простой лабораторный контроль, отсутствие взаимодействия с лекарственными препаратами и пищей);
- удобство в применении (пероральная лекарственная форма, удобный режим дозирования);
- фармакокинетика, позволяющая обеспечить быстрое начало действия и сразу отменить препарат при кровотечении;
- невысокая стоимость.

В настоящее время наиболее перспективными и относительно хорошо изученными препаратами являются новые прямые оральные антикогулянты (НПОАК) — Дабигатран этексилат (Pradaxa®, Boehringer-IngelheimPharma GmbH & Co.) и Ривароксабан (Xarelto® — Bayer HealthCare).

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза с участием эстераз превращается в дабигатран (рис. 1, 2). Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови. Так как тромбин превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Так как биодоступность дабигатрана низкая (около 6%), то в связи с этим для поддержания его терапевтической концентрации в плазме крови назначаются высокие дозы препарата [23].

Усвоение дабигатрана в кишечнике зависит от уровня pH, поэтому уменьшение его поглощения может наблюдаться в присутствии ингибиторов протонной помпы. Пик концентрации антикоагулянта в плазме достигается в течение 2–3 часов после приема внутрь, а период полу-

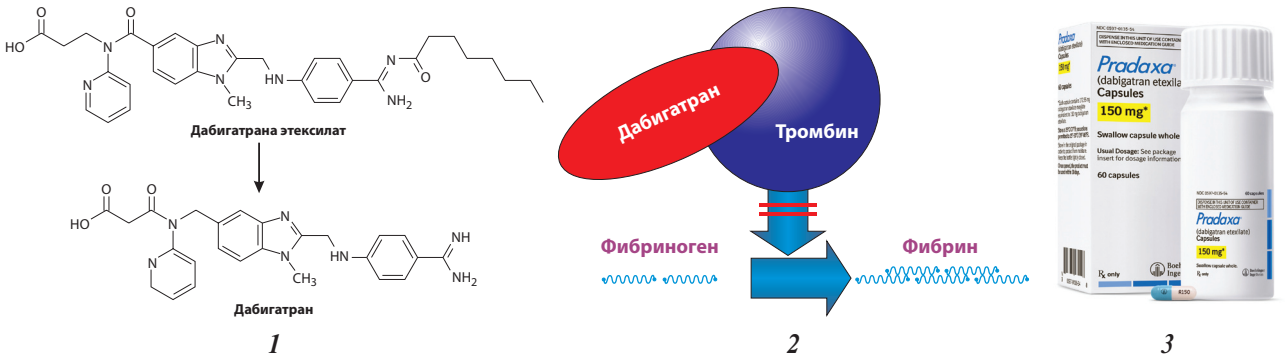


Рис. 1. Дабигатрана этексилат (Прадакса): *1* — структурная формула; *2* — механизм действия; *3* — лекарственная форма

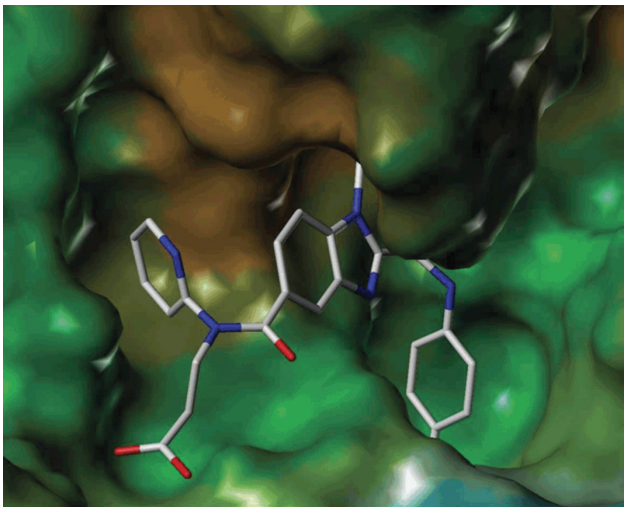
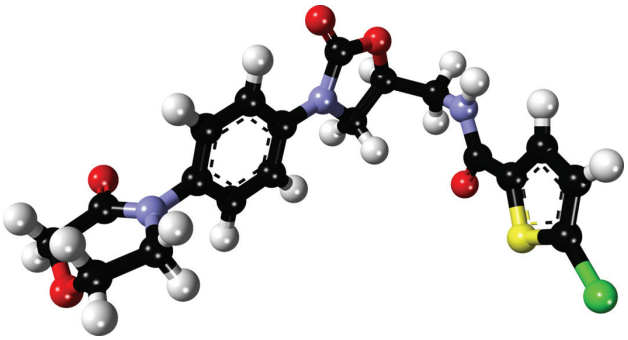


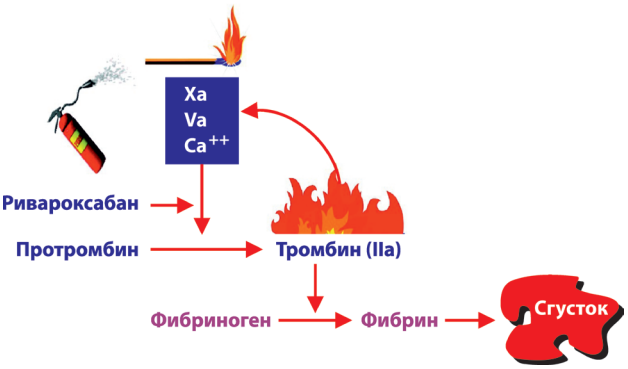
Рис. 2. Дабигатран как ингибитор тромбина (фактор IIa)

жизни составляет около 12–17 часов. При этом приблизительно 80% препарата выделяется почками. Это принимается во внимание при назначении препарата пациентам с нарушенной функцией почек, измеряемой по уровню экскреции креатинина. В то же время это делает дабигатран сравнительно безопасным для применения больными с умеренной печеночной недостаточностью, поскольку его метаболизм не зависит от цитохрома P450 [24].

Ривароксабан является первым пероральным прямым ингибитором фактора Xa, который способен связывается конкурентно и обратимо как с свободным фактором Xa, так и фактором Xa, связанным с протромбиназным комплексом [14, 20, 24] (рис. 3, 4). Ривароксабан имеет высокую биодоступность (60–80%) и достигает пика концентрации в плазме примерно через 3 часа после приема [15]. Существует доказательство того, что ривароксабан может связываться с фактором не только Xa, но и Va (протромбиназным комплексом). Это является одним из клинических преимуществ препарата по сравнению с гепарином, имеющим слишком большую молекулярную массу, чтобы блокировать фактор Xa в составе протромбиназного комплекса [24]. В отличие от дабигатрана на всасывание данного прапарата pH кишечной среды не влияет [16]. Период полужизни ривароксабана составляет около 5–9 часов у пациентов с нормальной функцией почек и печени [17]. Более высокий уровень ривароксабана может определяться у пациентов с нарушением почечной и печеночной функций, т. к. одна треть препарата выводится почками и около двух третей метаболизируется в печени, в первую очередь через систему цитохрома P450 [9].



1



2

3

Рис. 3. Ривароксабан (Ксалерто): *1* — структурная формула; *2* — механизм действия; *3* — лекарственная форма

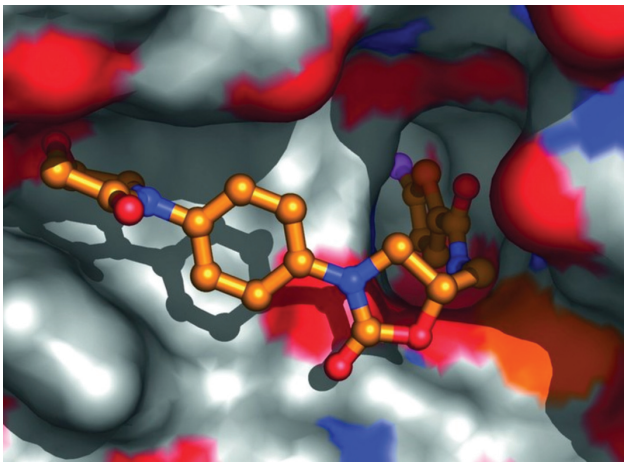


Рис. 4. Ривароксабан как ингибитор фактора Xa

Новые оральные антикоагулянты создавались как препараты, не требующие лабораторного контроля, что было обусловлено следующим:

- антикоагулянтная активность хорошо предсказуема (вариации, связанные с ответом на введение препарата незначительны);
- все клинические испытания проводили при фиксированной дозе;
- относительно широкое терапевтическое окно.

Тем не менее существуют ситуации, когда такой контроль необходим.

Необходимость проведения коагуляционных тестов для НПОАК рекомендованы International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), а также British committee for standards in haematology и представлены в работах A. Tripodi [7] и T. Baglin [8, 9].

Вмешательство в систему свертывания крови — это всегда риск гемморагических осложнений. В то же время не вмешательство или недостаточная эффективность приводит к риску тромбоэмболических осложнений. Поэтому воз-

Таблица 1

Необходимость проведения лабораторного тестирования для НПОАК (рекомендации ISTH и British Committee for Standards in Haematology)

	Необходимость проведения коагуляционных тестов для НПОАК	Комментарии
1	Первоначально (до начала лечения), т.н. базовый уровень	Перед началом антикоагулянтной терапии необходимо оценить базовый профиль. Не может считаться само собой разумеющимся изначально то, что у пациента значения коагуляционных тестов находятся в норме. Дальнейшее тестирование антикоагулянтов будет затруднено, если пациент первоначально будет иметь значения, отличающиеся от нормальных
2	При вероятности нежелательных проявлений (кровоизлияние или тромбоз)	Пациенты должны быть исследованы в связи с вероятностью нежелательных проявлений (кровоизлияние или тромбоз). Эта информация может помочь врачам оценить дозировку препарата
3	Перед хирургическими/инвазивными процедурами	Для того, чтобы убедиться, что препарат еще не циркулирует в крови, пациенты должны быть исследованы незадолго до хирургических или инвазивных процедур
4	При необходимости отмены/замены антикоагулянтов	Коагуляционные тесты должны быть проведены в связи с немедленной отменой антикоагулянтов. Если антидот для дабигатрана уже разработан и исследован на моделях животных (aDabi-Fab — антидот к дабигатрану), то для других антикоагулянтов это будет сделано в ближайшее время (антидот для ривароксабана — андексанет альфа). При этом, если каждый прямой антикоагулянт в конечном итоге будет иметь различный антидот, то врачам отделений неотложной помощи нужно знать не только уровень антикоагуляции, но и тип антидота. Если пациент находится в бессознательном состоянии, то от лаборатории может потребоваться помощь в установлении типа препарата
5	При достижении хронической антикоагуляции (через 1–2 недели после начала)	Полученные значения могут быть полезны для интерпретации результатов в связи с кровотечением/тромбообразованием
6	Регулярно во время клинических визитов	Регулирующие органы в некоторых странах предписывают врачам разработать план регулярных клинических визитов для пациентов. Во время этих визитов (один раз в год) должно быть проведено лабораторное исследование. В отличие от антагонистов витамина K, взаимодействие прямых антикоагулянтов с другими препаратами является незначительным. Тем не менее, возможны интерференции, которые до сих пор не были известны
7	Экстремальная масса тела (ожирение или низкая масса тела)	Вполне возможно, что для пациентов с экстремальной массой тела может потребоваться иная дозировка, чем для тех, кто имеет нормальный вес
8	Нарушение метаболизма	Ослабленная функция почек или печени. Например для дабигатрана почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)

Таблица 2

Лабораторные тесты для измерения антикоагулянтного эффекта НПОАК

Лабораторный тест	Дабигатран	Ривароксобан
ПВ (протромбиновое время)	Не может использоваться	Удлиняется. Может указывать на повышенный риск кровотечения, но требуется местная калибровка
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	При увеличении >2 раза (более 80 с): предполагается повышенный риск кровотечения. В то же время увеличение дозы и, соответственно, концентрации лекарственного вещества в плазме не ведет к пропорциональному удлинению АЧТВ, поэтому АЧТВ плохо подходит для выявления передозировки препарата	Не может использоваться
ТВ (тромбиновое время) (стандартное)	Чувствительно	Не может использоваться
Тромбиновое время (при разведении)	Сверхчувствительно. При >200 нг/мл ≥65 с: повышенный риск кровотечения	Не может использоваться
ЭВС (экариновое время свертывания)	При увеличении >2 раза: повышенный риск кровотечения. Выявлена прямая корреляция между результатами теста и концентрацией препарата крови	Не влияет
Анти-Ха	Не может использоваться	Количественный. Нет данных о пороговых значениях для кровотечения или тромбоза
МНО (международное нормализованное отношение)	Не может использоваться	Не может использоваться

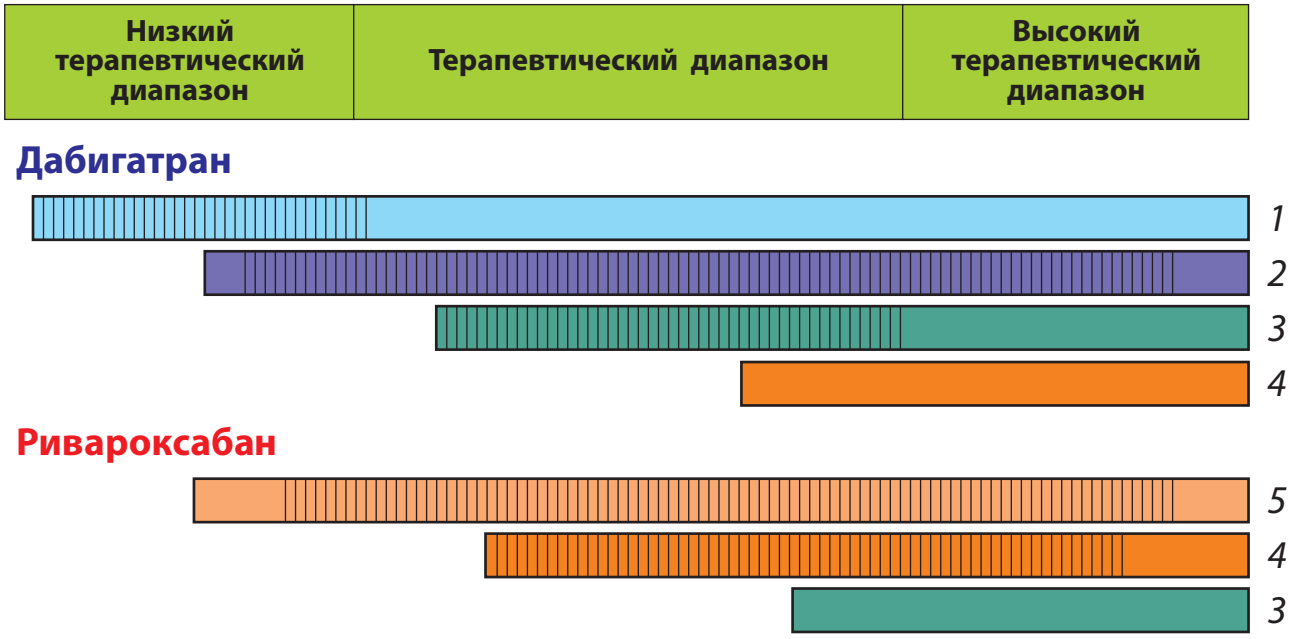


Рис. 5. Использование лабораторных тестов для измерения антикоагулянтного эффекта дабигатрана и ривароксабана. Вертикальными штриховыми линиями обозначены терапевтические области применения рекомендованных соответствующих лабораторных тестов: *1* — тромбиновое время; *2* — тромбиновое время (разведение), экариновое время; *3* — АЧТВ; *4* — протромбиновое время; *5* — АЧТВ

никает вполне понятное и закономерное желание врача “визуализировать” действие препарата посредством лабораторного исследования. Индивидуализация терапии не возможна без применения адекватной лабораторной диагностики. Главной целью контроля антикоагулянной терапии заключается в том, чтобы не допустить гемморагических осложнений и оценить эффективность антикогулянтной терапии, поэтому от врача требуется решение вопроса об индивидуальной эффективности выбранной дозы препарата и продолжительности терапии антикоагулянтами. Так называемую “визуализацию” действия НПОАК вполне возможно осуществить при выполнении специальных лабораторных тестов [12, 23].

В работе Cuker A. и соавт. [6] показано, что для НПОАК следует использовать следующие лабораторные тесты (см. рис. 5):

1. Дабигатран:

- тромбиновое время, (в низком терапевтическом диапазоне);
- тромбиновое время (разведение), экариновое время — во всем терапевтическом диапазоне;
- АЧТВ — только в терапевтическом диапазоне.

2. Ривароксабан:

- анти-Ха — во всем терапевтическом диапазоне;
- протромбиновое время — в терапевтическом и высоком терапевтическом диапазоне.

Таким образом, для дабигатрана и ривароксабана рекомендуется использовать тесты, показанные на рис. 6.

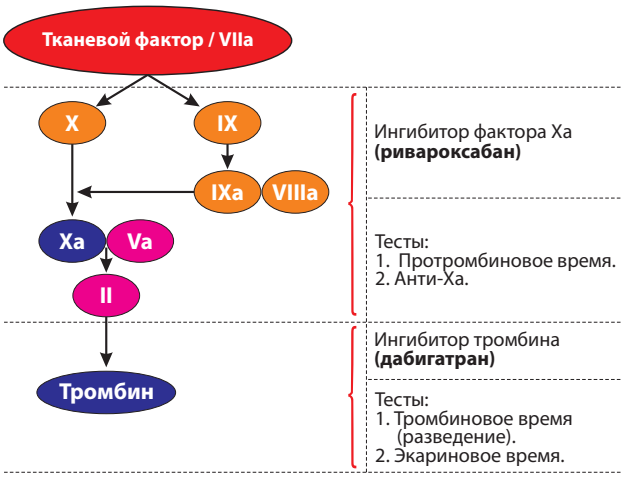


Рис. 6. Рекомендации по использованию лабораторных тестов для дабигатрана и ривароксабана

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НПОАК

I. Дабигатран.

Для определения концентрации дабигатрана в плазме крови человека используют следующие лабораторные тесты и наборы компаний-производителей:

1. Тромбиновое время (с разведением), Hypen BioMed (Франция);

2. Экариновое время (хромогенный метод), Diagnostica Stago (Франция);

1. Тромбиновое время (с разведением).

Для определения концентрации дабигатрана в плазме используется набор **Hemoclot Thrombin Inhibitors** компании Hyphen BioMed (Франция) [3].

Принцип метода заключается в том, что исследуемая плазма разводится смешиванием с нормальной пулированной плазмой человека (R1). Для тестируемой плазмы предусмотрено разведение 1:8 (область низких значений) и 1:20 (область высоких значений). Образование сгустка инициируется добавлением константного количества высокоочищенного тромбина человека (обычно α-фарма) (R2) (рис. 7).

Время образования сгустка прямо пропорционально концентрации дабигатрана в исследуемой плазме (рис. 8).

Набор Hemoclot Thrombin inhibitors от Hyphen BioMed с калибраторами и контролями рекомендован для пациентов, принимающих дабигатран. Набор имеет следующие преимущества:

- стабильность и линейность в области измерения;
- легко адаптируется на автоматические коагулометры;
- низкая стоимость и различные форматы наборов.

2. Экариновое время.

Для определения содержания в плазме дабигатрана используется метод экаринового време-

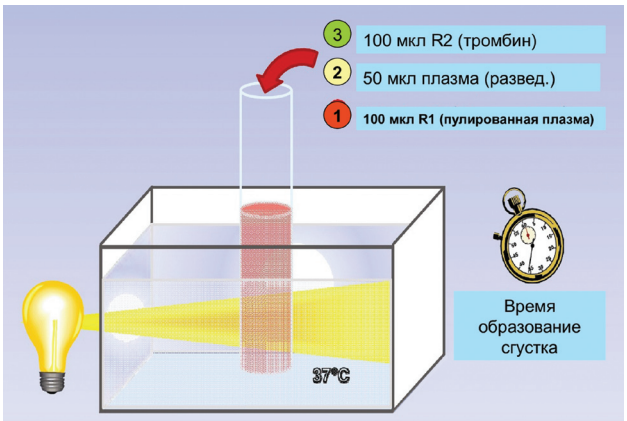


Рис. 7. Принцип определения тромбинового времени с разведением (набор Hemoclot Thrombin Inhibitors)

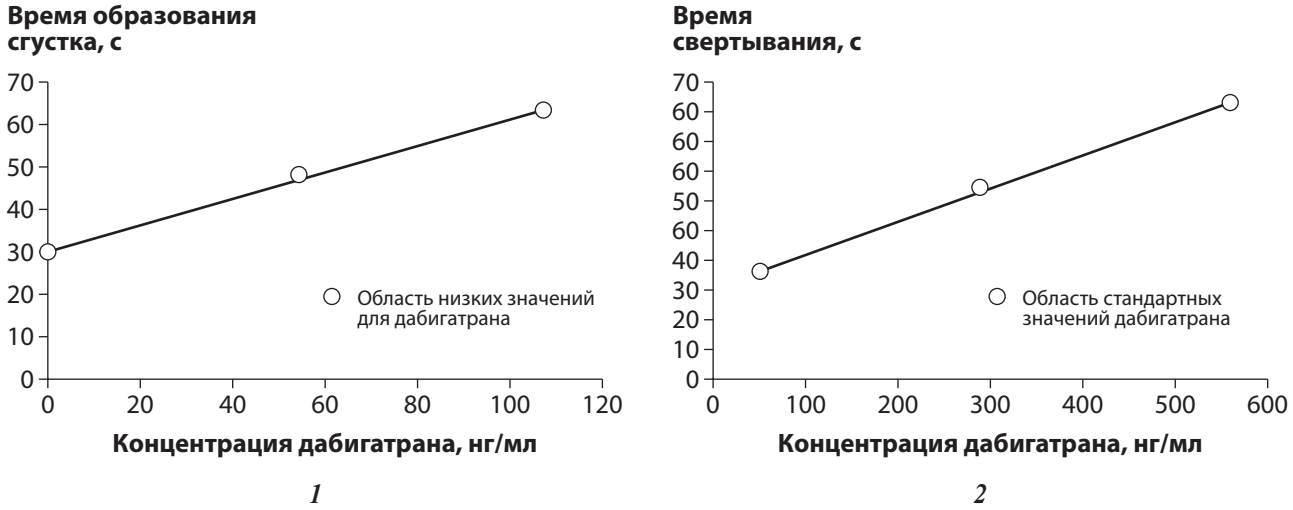


Рис. 8. Калибровочные кривые для определения концентрации Дабигатрана в области низких значений (*1*) и в области стандартных значений (*2*)

ни. В этом методе используется очищенный яд экарин (относится к ферментам металлопротеазам), полученный от гадюки (песчаная эфа, *Echis carinatus*) (рис. 9).

Как известно, тромбин (протеиназа) появляется в плазме после расщепления протромбина протромбиназным комплексом, в состав которого входят факторы Xa и Va, фосфолипиды и ионы кальция [5]. Скорость реакции превращения протромбина в тромбин, катализируемой фактором Xa, повышается в ~300 000 раз в сочетании с протеиновым кофактором, фактором Va и ионами кальция. Фактор Va в протромбиназном комплексе регулирует последовательность расщепления пептидных связей в процессе активации протромбина, определяя гидролиз фактором Xa связи Arg 320-Ile 321 в протеиназном домене и генерацию каталитически активного промежуточного мезотромбина, а также последующий гидролиз связи Arg271 – Thr272 между каталитическим доменом и фрагментом 1, 2 протромбина, продуцируя тромбин и фрагмент 1, 2.

Экарин расщепляет связь аргинин 320-изолейцин 321 в протеиназном домене и приводит к образованию каталитически активного промежуточного мезотромбина, который обладает тромбиноподобной протеолитической активностью (рис. 10).

Оригинальный метод определения экаринового времени был предложен в 1991–1992 гг. и впервые опубликован Nowak G. и соавт. в 1993 г. [21, 22].

Принцип определения экаринового времени заключается в том, что после добавления определенного количества экарина к плазме, содержащей прямой ингибитор тромбина дабигатран, происходит специфическое активирование протромбина, в результате чего образуется мезотробмин. Затем мезотромбин вступает в реакцию с прямым ингибитора тромбина, а после того, как ингибитор нейтрализуют мезотром-

Рис. 9. Внешний вид гадюки песчаной эфы (*Echis carinatus*) и сбор яда

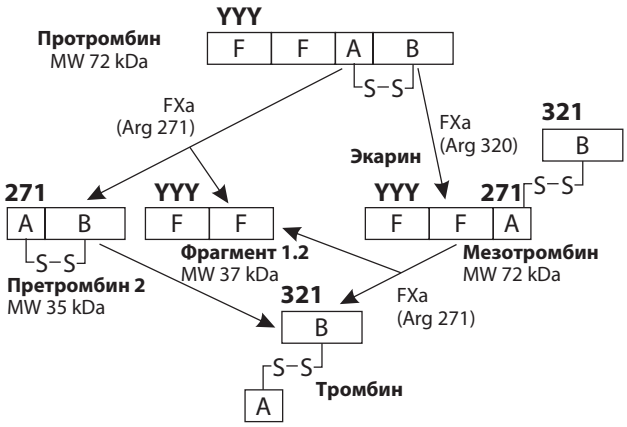


Рис. 10. Активирование протромбина и его превращение в мезопротромбин под действием экарина

бин, остальной свободный мезотромбин может активировать процесс свертывания, стимулируя превращение фибриногена в фибрин (рис. 11). Таким образом, концентрация прямого ингибитора тромбина коррелируют с удлинения времени свертывания.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКАРИНОВОГО ВРЕМЕНИ СВЕРТЫВАНИЯ

Существуют два метода определения экаринового времени свертывания (табл. 3):

1) клотинговый (**ecarin cloting time — ECT** или экариновое время свертывания);

2) хромогенный (**ecarin chromogen assay ECA** или экариновый хромогенный тест).

1. Экариновое время свертывания (ECT). Клоттинговый тест.

Клоттинговый метод основан на образовании сгустка. Легко выполняется на обычном коагулометре. Методика заключается в том, что к предварительно термостатированной цитратной

Таблица 3

Методы определения экаринового времени (ECT и ECA)

Экариновое время свертывания	Экариновый хромогенный тест
Клоттинговый тест	Хромогенный тест
Чувствительный к уровням протромбина и фибриногена	Не чувствительный к содержанию факторов
Нет стандартизации	Стандартизован, полностью адаптирован для автоматических анализаторов
Нет коммерческих наборов	Есть коммерческие наборы
Имеются артефакты	Нет артефактов

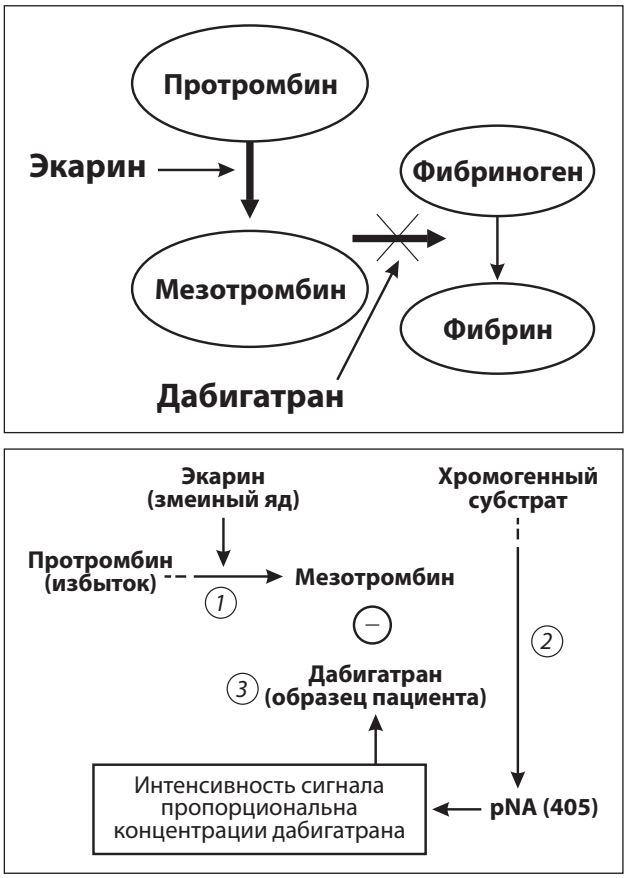


Рис. 11. Использование экаринового времени для определения концентрации дабигатрана (в данном случае показана схема проведения экаринового хромогенного теста)

плазме человека добавляется определенный объем экарина с конечной активностью 4–10 EU/мл (EU — экариновая единица). В такой постановке применяется Ecarin reagent® (Pentapharm, Швейцария). Пример использования определения концентрации дабигатрана с использованием метода ECT (рис. 12).

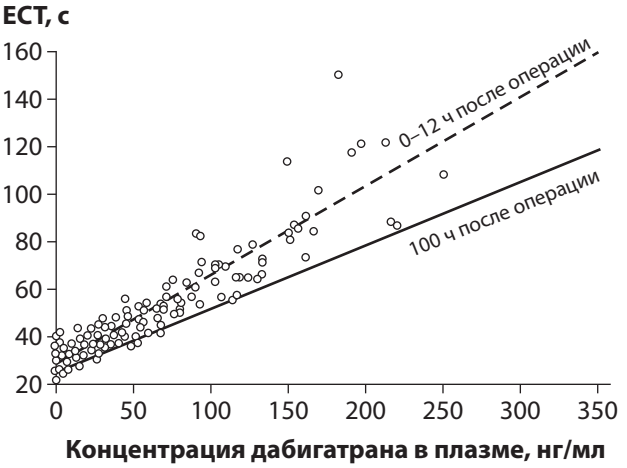


Рис. 12. Экариновое время свертывания и концентрация дабигатрана у хирургических пациентов после операции через (0–12 ч) и после 100 ч [18]

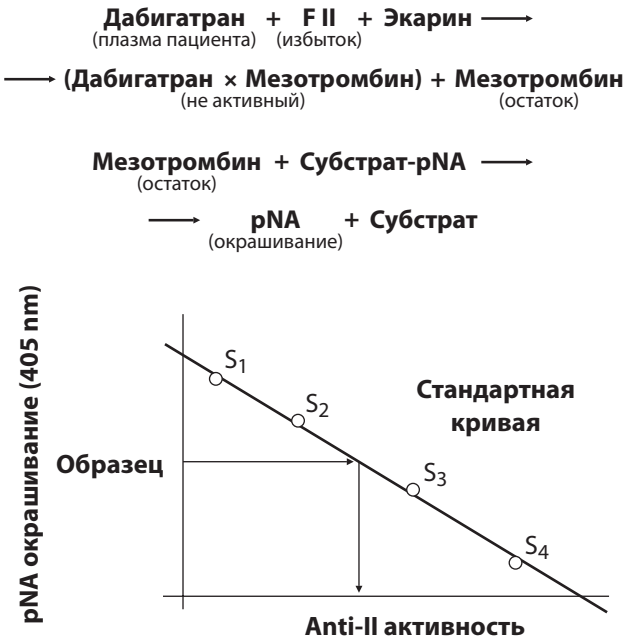


Рис. 13. Количество образовавшегося хромогена обратно пропорционально anti-II активности

2. Экариновый хромогенный тест (ECA). Набор STA® — ECA II компании Diagnostica Stago (Франция).

ECA основан на расщеплении протромбина экарином (яд гадюки *Echis carinatus*). Цитратная плазма человека инкубируются с экарином. Образовавшийся активный продукт — мезотромбин ферементативно расщепляет хромогенный субстрат, тем самым высвобождая р-нитроаналин. Это расщепление является концентрационно-зависимым (рис. 13). Одна экариновая единица (EU) является количеством, которое генерируется одной международной единицей (IE) активности фермента из протромбина при определенных условиях.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РИВАРОКСАБАНА

Ривароксабан интерферирует со многими коагуляционными тестами, однако не все они подходят для контроля терапии (табл. 4).

Ривароксабан в той или иной степени влияет на такие тесты коагуляции как протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время. Однако из-за различной чувствительности наборов для определения АЧТВ, данный тест считается не подходящим для определения фармакодинамического действия ривароксабана [8].

ПВ является более чувствительным тестом по сравнению с АЧТВ [22]. ПВ увеличивается в зависимости от концентарции ривароксобана при

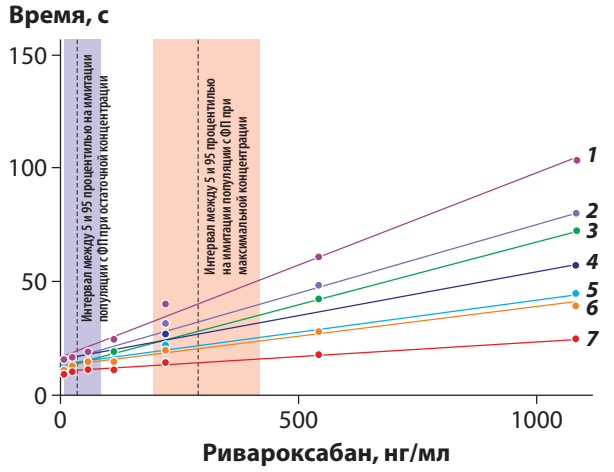


Рис. 14. Чувствительность различных наборов для определения концентрации ривароксабана с использованием метода протромбинового времени: *1* — Триниклот ПВ Эксель S; *2* — Неопластин R; *3* — Рекомбипластин; *4* — Неопластин CI+; *5* — Триниклот ПВ HTF; *6* — Триниклот ПВ Эксель; *7* — Инновин

использовании высокочувствительных тромбопластинов [19, 20]. Пример влияния различных доз ривароксабана на ПВ с использованием различных тромбопластинов показан на рис. 14.

Необходимо отметить, что ПВ не используется в качестве теста для прогноза потенциальных кровотечений. Например, анализ пациентов, которые перенесли операции на тазобедренном и коленном суставе и получавшие 10 мг ривароксабана один раз в день не показали никакой корреляции между значениями ПВ и развитием кровотечений [21].

Однако при острой ситуации, определение ПВ может предоставить исключительно ценную предварительную информацию о действии ривароксабана.

При использовании коммерческих наборов наблюдается линейная зависимость удлинения протромбинового времени в зависимости от концентрации риваросабана (рис. 14).

Чувствительность наборов (угол наклона) зависит от используемого реагента (табл. 5).

Для измерение Anti-Xa активности риваросабана используют следующие коммерческие наборы (табл. 6).

1. Набор STA® Liquid Anti-Xa компании Diagnostica Stago (Франция).

В данном наборе используется хромогенный метод определения анти-Xa, что позволяет проводить исследования с высокой точностью и воспроизводимостью при измерении ривароксобана [11]:

- широкая область измерения концентрации риваросабана (25–500 нг/мл) (рис. 15);
- калибраторы (0, 100, 250, 500 нг/мл);

Табица 4

Влияние ривароксабана на различные стандартные коагуляционные тесты

Стандартные коагуляционные тесты		Влияние
Протромбиновое время	++	Время удлинено (очень сильно зависит от используемого реагента)
АЧТВ	+	Время удлинено
ПВ-основные коагуляционные факторы (II, V, VII, X)	–	Ограничено снижено
АЧТВ-основные коагуляционные факторы (VIII, IX, XI)	–	Ограничено снижено
МНО	–	Не предсказуемо
Тест генерации тромбина	–/+	Снижение/влияние (в зависимости от используемых параметров)
Активированное время свертывания	–	Не предсказуемо
Тромбоэластограмма	++	Влияние на все параметры (R, K, Angle, MA)
Фибриноген (Метод Clauss)	–	Не влияет
D-димер	–	Не влияет
Тромбиновое время	–	Не влияет
Экариновое время	–	Не влияет
Lupus антикоагулянты	–/+	Ожидаются ложноположительные результаты
Anti-Xa	+++	Увеличивается на10%/100 мкг/л ривароксабана
Anti-IIa	–	Не влияет

Таблица 5

Чувствительность различных реагентов для определения протромбинового времени к действию ривароксабана

Название набора	Компания-производитель	Чувствительность
Triniclot PT Excel S	Tcoag (Ирландия)	+++++
Neoplastin R	Diagnostica Stago (Франция)	++++
Recombiplastin	Instrumentation Laboratory (Италия, США)	++++
Neoplastin CI+	Diagnostica Stago (Франция)	+++
Triniclot PT HTF	Tcoag (Ирландия)	++
Triniclot PT Excel	Tcoag (Ирландия)	++
Innovin	Siemens (Германия)	+

Таблица 6

Коммерческие наборы для определения anti-Xa ривароксабана.

№ п/п	Название набора	Компания-производитель, страна
1	STA® Liquid Anti-Xa	Diagnostica Stago (Франция)
2	Biophen DiXaI®	Hyphen BioMed (Франция)
3	Technochrom® Anti-Xa	Technoclone (Австрия)
4	Coamatic® Heparin	Haemochrom Diagnostica GmbH (Германия)
5	Liquid Anti-Xa (Heparin/Rivaroxaban)	Instrumentation Laboratory (Италия, США)

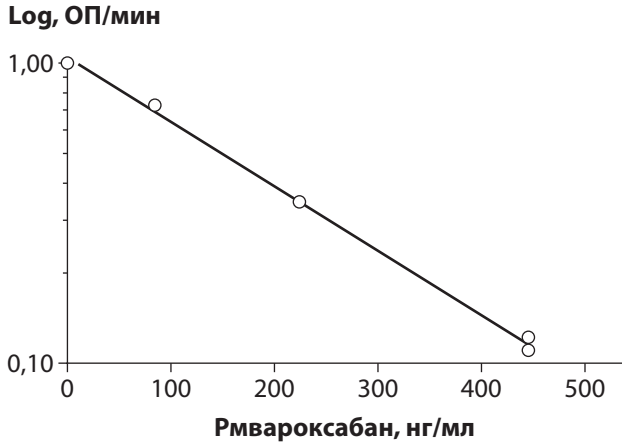


Рис. 15. Набор STA® Liquid Anti-Xa для измерения концентрации ривароксабана

- контроли (100 и 300 нг/мл).

2. Набор Biophen DiXaI® компании Hyphen BioMed (Франция).

Для измерения ривароксабана в цитратной плазме используется набор Biophen DiXaI® с использованием хромогенного метода.

В наборе Biophen DiXaI® используется кинетический метод, основанный на ингибировании избытка Ха фактора и последующем гидролизе хромогенного субстрата, специфичного для Ха фактора (SXa-11). Остающийся Ха фактор расщепляет этот субстрат до р-нитроанилина. Освободившееся количество pNA пропорционально концентрации ривароксабана в реакционной среде [10]:

1. Ривароксабан + [FXa(избыток)] → [FXa-ривароксабан] + [FXa(остаток)].

2. [FXa(остаток)] + субстрат (SXa-11) → пептид + pNA.

Пример калибровочных кривых для ривароксабана с использованием набора Biophen DiXaI® (рис. 16).

Таким образом необходимо отметить, что существуют некоторые не решенные проблемы с применением НПОАК, такие как оптимизация индивидуальной дозы НПОАК и определение индивидуальной продолжительности терапии НПОАК. Поэтому перед клинической лабораторией стоит задача — что можно сделать для больных, получающих НПОАК? В настоящее время мониторинг и подбор дозы, основанной на результатах лабораторных тестов не применяется. Однако непосредственное измерение НПОАК с успехом можно использовать для определения наличия антикоагулянта в крови больного, оценки остаточного эффекта, накопления препарата, а также оценки приверженности лечению. Следует особо отметить, что нет необходимости

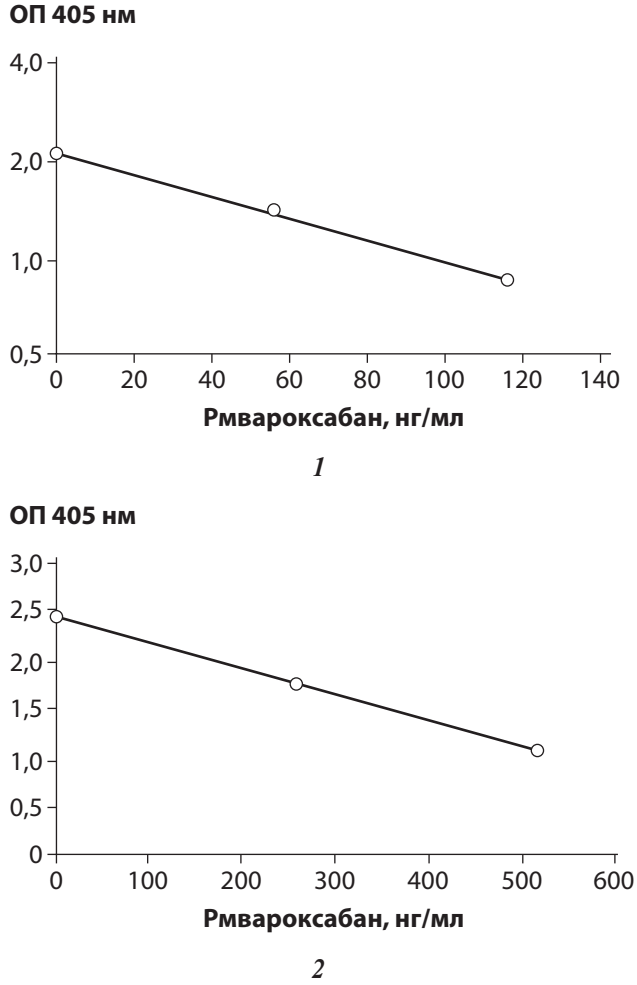


Рис. 16. Калибровочные кривые для ривароксабана с использованием набора Biophen DiXaI®: *1* — значения для низкой области; *2* — значения для стандартной области

оценивать коагуляционный статус в рутинной практике при приеме НПОАК, но это может быть чрезвычайно важно и полезно при острой ситуации или каких-либо инвазивных процедурах. Рекомендуется использовать шкалы риска кровотечений и тромбоэмболических осложнений в клинической практике. Для выполнения этого необходимы четкие локальные протоколы лабораторной оценки НПОАК в плановом порядке и при острой ситуации, а также валидизация критериев, отражающих концентрацию препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромбической профилактики и терапии (систематический обзор и итоги 50-летнего личного опыта автора) // Гематология и трансфузиология. — 2005. — № 4. — С. 3–7.*
2. *Замятин М.Н. Профилактика венозных тромбозов у стационарных больных // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 11. — С. 95–100.*
3. *Канорский С.Г. Предупреждение тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий: проблема выбора*

орального антикоагулянта // Междунар. мед. журн. — 2012. — № 3. — С. 24–29.
4. *Колодзейська М.В., Юсова О.І, Гриненко Т.В. Мезотромбін — похідне протромбіну — Na^+-залежний алостеричний ензим // Біотехнологія. — 2010. — Т. 3, № 5. — С. 9–19.*
5. *Baglin T., Keeling D., Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance and Emergency Medicine International from the British committee for standards in haematology // The British Journal of Haematology. — 2012. — Vol. 159, № 4. — P. 427–429.*
6. *Baglin, T. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. International Society on Thrombosis and Haemostasis. — 2013.*
7. *Castellone D., VanCott E. Laboratory monitoring of new anticoagulants // Am. J. Hematol. — 2010. — Vol. 85. — P. 185–187*
8. *Cuker A., Siegal D., Crowther M., Garcia D. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 64, № 11. — P. 1128–1139.*
9. *Harenberg J. Determibation of rivaroxaban in human plasma samples // Semin. Throm. Hemost. — 2012. — Vol. 38, № 2. — P. 178–184.*
10. *Heidbuchel H. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. — 2013. — Vol. 15, № 5. — P. 625–651.*
11. *Kubitza D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor //Clin. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol.78. — P. 412–421.*
12. *Kubitza D., Becka M., Wensing G. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct Factor Xa inhibitor — after multiple dosing in healthy male subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 61. — P. 873–880.*
13. *Kubitza D., Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects // J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 46. — P. 549–558.*
14. *Kubitza D, Becka M., Roth A. et al. Doseescalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — Vol. 24. –P. 2757–2765.*
15. *Liesenfeld K.H., Schäfer H.G., Trocóniz I.F., Tillmann C., Eriksson B.I., Stangier J. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex-vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 62. — P. 527–537.*
16. *Mani H., Hesse C., Stratmann G. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time // Thrombosis and Haemostasis. — 2011. — Vol. 106, № 1. — P. 156–164.*
17. *Mueck W., Eriksson B., Bauer K. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban — anoral, direct factor Xa inhibitor — in patients undergoing major orthopaedic surgery // Clinical Pharmacokinetics. — 2008. — Vol. 47, № 3. — P. 203–216.*
18. *Nowak G., Bucha E. A new method for the therapeutical monitoring of hirudin // Thromb. Haemost. — 1993. — Vol. 69. — P. 1306.*
19. *Nowak G., Bucha E: Quantitative determination of hirudin in blood and body fluids // Semin. Thromb. Hemost. — 1996. — Vol. 22. — P. 197–202.*
20. *Nutescu E.A. et al. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: clinical practice considerations // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2013. — Vol.70. — P. 1914–1929.*
21. *Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A. et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 —an oral, direct Factor Xa inhibitor // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3. — P. 514–521.*
22. *Samama M., Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine — 2011. — Vol. 49, № 5. — P. 761–772.*
23. *Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate // Clin. Pharmacokinet. — 2008. — Vol. 47. — P. 285–295.*
24. *Stangier J., Stahle H., Rathgen K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment // J. Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 48. — P. 1411–1419.*
25. *Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants // Blood. — 2013. — Vol. 121, № 20 — P. 4032–4035.*

НОВЕ ПОКОЛІННЯ ПРЯМИХ ОРАЛЬНИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ (ДАБІГАТРАН І РІВАРОКСАБАН) ТА ЇХ ЛАБОРАТОРНИЙ КОНТРОЛЬ

А.А. Мельник

Нові прямі оральні антикоагулянти (НПОАК) — дабігатран етексилат (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co.) і Ріваpоксабан (Xarelto®, Bayer HealthCare) є найбільш перспективними і відносно добре вивченими препаратами. Дабігатран є конкурентний прямий інгібітор тромбіну, ріваpоксабан — прямий інгібітор фактору Ха. Для контролю при прийомі даних препаратів слід використовувати такі лабораторні тести: для дабігатрану — тромбіновий час і екаріновий час, для ріваpоксабана — антіХа і протромбіновий час. При прийомі НПОАК не має необхідності оцінювати коагуляційний статус в рутинній практиці, але це може бути надзвичайно важливо при гострих клінічних ситуаціях або інвазивних процедурах.

Ключові слова: нові прямі оральні антикоагулянти, дабігатран, ріваpоксабан, лабораторний контроль, набори для контролю НПОАК.

NEW GENERATION OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DIBIGATRAN AND RIVAROXABAN) AND THEIR LABORATORY CONTROL

A.A. Melnyk

The new direct oral anticoagulants (NDOA) — Dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co.) and Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer HealthCare) are the most promising and relatively well studied drugs. Dabigatran is a competitive reversible direct inhibitor of thrombin, rivaroxaban is a direct inhibitor of factor Xa. To control when receiving these preparations, the following laboratory tests should be used: for dabigatran — thrombin time and ecarin cloting time, for rivaroxaban — anti-Xa and prothrombin time. When taking an NDOA, there is no need to evaluate coagulation status in routine practice, but this can be extremely important in acute clinical situations or invasive procedures.

Key words: New Direct Oral Anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, laboratory controle, kits for the control of the NDOA.