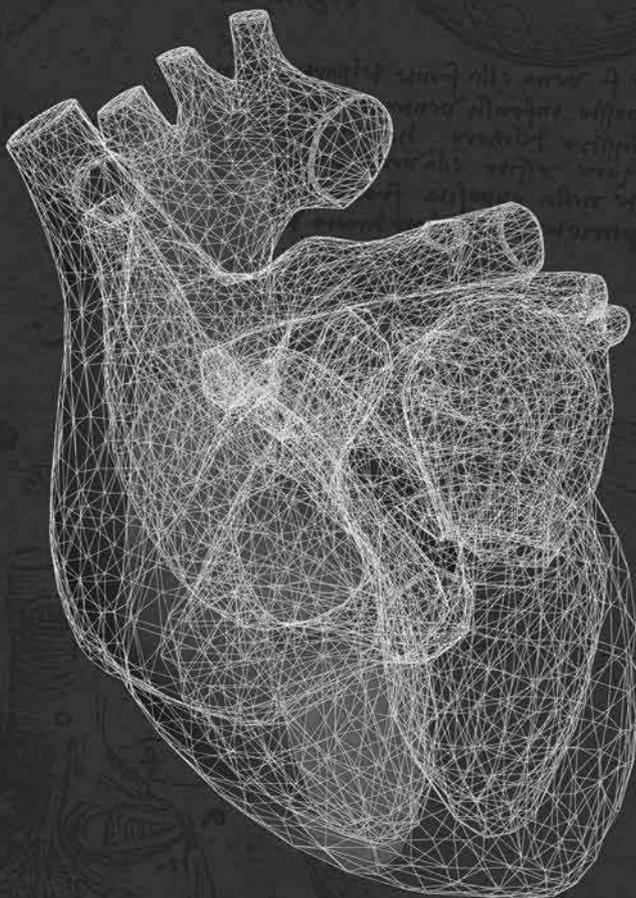


# СЕРДЦЕ

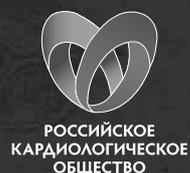
ТОМ 14, №3, 2015

## ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Официальный рецензируемый журнал Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» и рабочей группы по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества



ISSN 1728-4724 (Print)  
ISSN 2311-7222 (Online)



Гельцер И. В., Смирнова О. А., Матвиенко О. Ю., Кобылянская В. А., Головина О. Г., Папаян Л. П.  
ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА» России, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

## ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

УДК 615.273.53

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ, СИСТЕМА ПРОТЕИНА С, ТРОМБОЗ

Ссылка для цитирования: Гельцер И. В., Смирнова О. А., Матвиенко О. Ю. и др. Особенности действия пероральных антикоагулянтов. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (3):153–157

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** В качестве антикоагулянтной терапии наряду с антагонистом витамина К варфарином широкое применение находят группа новых оральных антикоагулянтов: прямые ингибиторы тромбина и активного фактора Ха (фХа). Варфарин уже в первые дни от начала терапии снижает активность важных физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S (PC, PS). Влияние ингибиторов фХа на работу системы естественных антикоагулянтов в целом до сих пор не изучено. **Цель.** Исследование действия различных антикоагулянтных препаратов на систему PC у пациентов, получающих варфарин, дабигатран или ривароксабан. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты, получающие терапию варфарином, дабигатраном или ривароксабаном. Контрольную группу составили 32 здоровых человека. Оценивали активность PC (%), общий гемостатический потенциал плазмы крови с помощью теста генерации тромбина методом САТ в постановке без и с добавлением rh-TM для оценки антикоагулянтного действия системы PC. Определяли показатель ЕТР и рассчитывали чувствительность к ТМ (%), оценивающую эффективность работы системы PC. **Результаты.** У пациентов, получающих варфарин, активность PC, ЕТР в обеих постановках и чувствительность к ТМ по сравнению с контрольной группой значительно снижены. У пациентов, принимающих дабигатран, несмотря на нормальный уровень PC, значения ЕТР без добавления rh-TM не отклонялись от нормальных, чувствительность к ТМ резко снижена. В группе ривароксабана отмечено выраженное повышение активности PC по сравнению с контрольной группой, снижение показателей ЕТР в обеих постановках и высокая чувствительность к ТМ. **Заключение.** И варфарин, и дабигатран способствуют выраженному падению чувствительности к ТМ, что свидетельствует об уменьшении эффективности работы системы PC. Прием же ривароксабана сопровождается резким повышением этого показателя, что может говорить не только о сохранности функции системы PC при терапии ривароксабаном, но и об усилении ее конечного эффекта за счет влияния этого ингибитора.

Geltser I. V., Smirnova O. A., Matvienko O. Yu., Kobilyanskaya V. A., Golovina O. G., Papayan L. P.  
Federal State Budgetary Institution, "Russian Research Institute for Hematology and Transfusiology  
of the Federal Medicine and Biology Agency", 2<sup>nd</sup> Sovetskaya 16, St.-Petersburg 191024

### FEATURES OF ORAL ANTICOAGULANT EFFECTS

KEYWORDS: ANTICOAGULANT THERAPY, PROTEIN C SYSTEM, THROMBOSIS

For citation: Geltser I. V., Smirnova O. A., Matvienko O. Yu. et al. Features of oral anticoagulant effects. Russian Heart Journal. 2015;14 (3):153–157

### SUMMARY

**Background.** Along with the vitamin K antagonist warfarin, a group of new oral anticoagulants, including direct inhibitors of thrombin and active factor fXa (fXa), have been extensively used as the anticoagulant therapy. Already in the first days of therapy, warfarin reduces activity of important physiological anticoagulants, proteins C and S (PC, PS). Effects of fXa inhibitors on performance of natural anticoagulants in general has not been studied so far. **Aim.** To study effects of different anticoagulants on the PC system in patients receiving warfarin, dabigatran or rivaroxaban. **Materials and methods.** Patients receiving warfarin, dabigatran or rivaroxaban were evaluated. The control group included 32 healthy individuals. The PC activity (%), the general hemostatic potential of blood plasma, was evaluated using the thrombin generation test with the CAT method in two versions, with and without added rh-TM, for evaluation of the PC system anticoagulant effect. ETP values were measured, and sensitivity to TM (%) was calculated to evaluate the effectiveness of PC system performance. **Results.** In patients receiving warfarin, PC activity, ETP in both versions, and sensitivity to TM were considerably lower than in the control group. In patients receiving dabigatran, in spite of the normal PC level, ETP values without addition of rh-TM did not differ from normal, and the sensitivity to TM was sharply reduced. In the rivaroxaban treatment group, the PC activity was significantly higher than in the control group, ETP values were decreased with both versions of the method, the sensitivity to TM was high. **Conclusion.** Both warfarin and dabigatran facilitate the pronounced decrease in sensitivity to TM, which indicates reduced effectiveness of the PC system performance. The rivaroxaban treatment was associated with a sharp increase in this index, which suggests not only preserved function of the PC system during this treatment but also potentiation of its final effect due to the action of this inhibitor.

Венозные и артериальные тромбозы – тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), кардиоэмболический инсульт и системная эмболия при фибрилляции предсердий (ФП), тромбоз периферических артерий – играют ведущую роль среди главных причин смертности в мире [1]. В качестве антикоагулянт-

ной терапии пациентам назначают препараты, действие которых направлено на снижение генерации тромбина.

Многие годы «золотым стандартом» для лечения и профилактики тромбоэмболических заболеваний считался варфарин – оральная антикоагулянт из группы препаратов кумаринового ряда. Основным механизмом антитромботиче-

ского действия варфарина заключается в его способности блокировать синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). Однако одновременно с этим варфарин уже в первые дни от начала терапии оказывает и негативное воздействие, которое заключается в снижении активности важных физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S (PC, PS), которые также являются витамин К-зависимыми. Возможность нарушения баланса между прокоагулянтами и антикоагулянтами при приеме варфарина может стать причиной развития ретромбоза. Поэтому инициация противотромботической терапии первоначально осуществляется гепаринами, на фоне которых назначается варфарин для того, чтобы достичь равновесия между антикоагулянтами и прокоагулянтами. Среди особенностей, осложняющих прием данного препарата, выделяют: узкое «терапевтическое окно», множественное взаимодействие с приемом пищи и лекарственных средств, необходимость постоянного лабораторного контроля [2]. Дозировка варфарина не поддается никаким предварительным расчетам, индивидуальная реакция на препарат варьирует в очень больших пределах. Даже при приеме препарата в одинаковой дозе только 60% пациентов достигают целевых значений МНО, входящих в терапевтический интервал (2,0–3,0) [3].

Целью разработки новых оральных антикоагулянтов, или витамин К – независимых антикоагулянтов (НОАК), как в настоящее время их рекомендуют называть, был поиск «идеального антикоагулянта» [4], имеющего высокую комплаентность пациентов к лечению и обеспечивающего большую эффективность и безопасность терапии. В отличие от варфарина НОАК ингибируют какой-либо один конкретный фактор в коагуляционном каскаде. В настоящее время выделяют две мишени ингибиции: тромбин или активный фактор Ха (фХа) [5].

Действие прямых ингибиторов тромбина, одним из которых является дабигатран, направлено на связывание активного каталитического участка тромбина как в свободном, так и в связанном состоянии. Тромбин играет центральную роль в системе гемостаза. В комплексе с тромбомодулином (ТМ) тромбин участвует как в активации РС, способствуя работе системы физиологических антикоагулянтов, так и в угнетении фибринолиза – за счет действия активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) [6]. Дабигатран поступает в организм в виде пролекарства, которое превращается в активный метаболит с помощью СYP – энзима, принимается в фиксированных дозах (при дозировании препарата необходимо учитывать функциональное состояние почек), практически не взаимодействует с приемом пищи и лекарственных средств [7]. Исследование REMEDY, оценивая антикоагулянтное действие дабигатрана при длительном его использовании у пациентов с венозным тромбоемболизмом показало, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут эффективен так же, как и варфарин.

Однако у пациентов, принимающих дабигатран, отмечалась бóльшая частота коронарных случаев по сравнению с пациентами, получающими варфарин (0,9% против 0,2%;  $p=0,02$ ) [8], что может быть обусловлено способностью прямых ингибиторов тромбина вызывать парадоксальное свертывание крови, предположительно за счет нарушения активации протеина С. Развитие данного осложнения связывают с различными концентрациями ингибитора тромбина в плазме. Установлено, что в присутствии низких концентраций препарата, степень ингибиции свободного тромбина, который является активатором нескольких факторов свертывания, относительно невелика, в то время как ингибиция тромбина, связанного с ТМ, достаточно выражена. Последнее ограничивает активацию РС и еще больше смещает баланс системы свертывания крови в сторону гиперкоагуляции [9].

Прямые ингибиторы фХа нейтрализуют как свободный, так и связанный фХа. Известно, что одна молекула фХа в протромбиназном комплексе способствует образованию 1000 молекул тромбина. В результате действие ингибиторов проявляется в виде снижения уровня генерации тромбина, что ограничивает образование сгустка. Ривароксабан – прямой ингибитор фХа – имеет широкое «терапевтическое окно», высокую приверженность пациентов и практически полное отсутствие взаимодействия с препаратами или приемом пищи [10]. В исследовании EINSTEIN VTE было доказано, что ривароксабан может быть препаратом выбора для диагностированных ТГВ и ТЭЛА без начальной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ), с приемом ривароксабана 15 мг 2 раза/сут в течение 3 недель с последующим переводом на 20 мг 1 раз/сут [11, 12]. Частота кровотечений на первичном этапе, как и при продленном лечении, не повышалась. Данных о действии ингибиторов фХа на систему РС в литературе недостаточно. В ряде исследований на моделях животных отмечено, что введение препаратов этой группы не вызвало прямого нарушения активации протеина С благодаря их высокой специфичности для фХа [9]. Несмотря на большое значение системы РС в ограничении коагуляционного потенциала крови, влияние ингибиторов фХа на отдельные составляющие и на работу всей системы естественных антикоагулянтов в целом до сих пор не исследовано.

Целью настоящей работы явилось исследование действия различных антикоагулянтных препаратов на систему РС у пациентов, получающих варфарин, дабигатран или ривароксабан.

## Материалы и методы

Обследовались 3 группы пациентов, получающих терапию варфарином, дабигатраном или ривароксабаном по поводу ТГВ, ТЭЛА, для профилактики инсультов и системной эмболии при неклапанной ФП. Варфарин принимали 8 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 года

до 75 лет, средний возраст – 44 года. МНО находилось в пределах терапевтического интервала (2–3). 17 пациентов принимали дабигатран, 8 мужчин и 9 женщин в возрасте от 22 до 79 лет, средний возраст 55 лет, в дозировке 220 или 300 мг/сут. Терапия ривароксабаном проводилась у 27 мужчин и 42 женщин в возрасте от 16 до 82 лет, средний возраст 52 года, в дозировке 10, 15, 20 или 30 мг/сут. Взятие крови осуществлялось через 2–3 часа после приема НОАК, что соответствует максимальной концентрации препаратов в циркуляции; у пациентов, получающих варфарин, взятие крови проводили независимо от времени приема препарата. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека, сравнимых по полу и возрасту.

Активность РС (%) оценивали на приборе ACL Elite Pro, используя реактивы фирмы Instrumentation Laboratory. Общий гемостатический потенциал плазмы крови определяли с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) методом калиброванной автоматизированной тромбинографии (САТ) в бедной тромбоцитами плазме в стандартной постановке и с добавлением рекомбинантного человеческого тромбомодулина (rh-ТМ) для оценки антикоагулянтного действия системы протеина С. В обоих случаях конечная концентрация тканевого фактора (ТФ) составляла 5 нМоль [13]. С помощью программного обеспечения Thrombinoscope®, версия 3.0.0.26, производились построение и расчет показателей кривых генерации тромбина. Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЕТР, нМоль × мин) и рассчитывали чувствительность к ТМ (%), отражающую процент падения ЕТР при добавлении в реакционную смесь rh-ТМ. Уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении эффективности работы системы РС. Полученные результаты обработаны с помощью программы STATISTICA 6.0. Определяли значения медианы (Ме) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Манна–Уитни, различия считались достоверными при уровне  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Активность РС у пациентов на фоне приема антикоагулянтных препаратов, антагониста витамина К и НОАК, представлена в таблице 1. Как видим у пациентов, получающих варфарин, активность РС значительно снижена относительно группы здоровых лиц, что обусловлено нарушением синтеза этого антикоагулянта. При определении активности протеина С у пациентов, принимающих дабигатран, различий показателей со значениями контрольной группы не получено. В группе ривароксабана, напротив, отмечено значимое повышение активности естественного антикоагулянта по сравнению с нормальными значениями. По результатам исследования Mani с соавт., определяющих активность РС с использованием аналогичного оборудования и реактивов фирмы Instrumentation Laboratory, ривароксабан не оказывал влияния на уровень РС, что может быть связано с меньшим числом обследуемых пациентов [14].

В таблице 2 представлены значения эндогенного потенциала тромбина у пациентов, принимающих антитромботические препараты. В группе пациентов, получающих варфарин, выявлено значительное снижение ЕТР в обеих постановках, а также чувствительности к ТМ по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты отражают механизм действия препарата, в основе которого лежит нарушение синтеза как про-, так и антикоагулянтных факторов свертывания (РС, PS). Снижение чувствительности к ТМ говорит об угнетении работы системы РС у пациентов, принимающих непрямой антикоагулянт, что может способствовать уменьшению антитромботического эффекта. У пациентов на фоне приема дабигатрана значения ЕТР без добавления rh-ТМ не отклонялись от нормальных значений (табл. 2). Однако несмотря на нормальный уровень РС, чувствительность к ТМ резко снижена. Эти результаты соответствуют выводам других авторов о нарушении активации системы РС под действием прямых ингибиторов тромбина [9]. Результаты обследования группы пациентов, получающих ривароксабан, значительно отличались от таковых у пациен-

Таблица 1. Активность протеина С у пациентов, получающих различную антитромботическую терапию (Ме, 95% ДИ)

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Пациенты, принимающие		
		Варфарин (n=24)	Дабигатран (n=17)	Ривароксабан (n=69)
Активность РС (%)	102,0 (76,7–145,0)	56,4** (31,6–88,7)	109,0 (70,9–135,3)	113,0* (86,2–155,3)

\* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,0001$  – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 2. Показатели ЕТР в постановках ТГТ с и без добавления rh-ТМ и чувствительность к ТМ в группах пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию (Ме, 95% ДИ)

Группы обследуемых	ЕТР–rh-ТМ (нМоль × мин)	ЕТР+rh-ТМ (нМоль × мин)	Чувствительность к ТМ (%)
Контрольная группа (n=32)	1756,0 (1120,6–2160,0)	878,0 (538,8–1381,0)	51,5 (22,9–64,4)
На фоне приема варфарина (n=24)	688,0** (324,5–1048,4)	492,0** (263,1–728,1)	20,6** (12,2–40,0)
На фоне приема дабигатрана (n=17)	1618,0 (978,4–2099,0)	1166,8* (825,6–1560,0)	22,3** (9,2–39,3)
На фоне приема ривароксабана (n=69)	1062,1** (571,8–1840,1)	217,3** (66,4–875,8)	79,5** (36,4–89,2)

\* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,0001$  – различия достоверны по сравнению со здоровыми лицами.

тов двух других групп, у которых в качестве антикоагулянтов использовали варфарин и дабигатран. Показатели ЕТР (табл. 2) снижались относительно значений контрольной группы, как в постановке ТГТ без добавления rh-TM, так и особенно выражено в присутствии rh-TM. Показатель чувствительности к ТМ значимо превышал соответствующие значения не только в группах, получающих терапию другими антикоагулянтами, но и у здоровых людей.

Таким образом, несмотря на различный принцип действия, и варфарин, и дабигатран способствуют выраженному падению чувствительности к ТМ у пациентов, что свидетельствует об уменьшении эффективности работы системы РС. Прием ривароксабана, напротив, сопровождается резким повышением этого показателя на фоне угнетения ЕТР. Эта особенность может говорить не только о сохранности функции системы РС при терапии ривароксабаном, но и об усилении ее конечного эффекта за счет влияния этого ингибитора. Учитывая действие ривароксабана, может быть целесообразным его назначение пациентам с дефицитом РС и/или при наличии других особенностей, обуславливающих резистентность к активированному РС (АРС). Необходимы дальнейшие исследования для оценки действия ривароксабана на пациентов с АРС-резистентностью.

Хорошо известно, что воспаление и гемостаз тесно взаимосвязаны и среди плейотропных эффектов одного из важнейших естественных антикоагулянтов – протеина

С выделяют участие в процессах воспаления и иммуномодуляции. Работа системы РС нарушается у пациентов с тяжелым воспалением [15, 16] так же, как и на фоне приема антагонистов витамина К. Низкая активность РС может опосредованно вызывать снижение иммунологических возможностей организма. Запуск этих механизмов включает порочный круг зависимости активности РС от воспаления и иммунологических свойств организма от уровня РС. Противовоспалительный эффект АРС «работает» на эндотелиальных клетках и лейкоцитах. АРС вызывает снижение выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8, IL-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), также снижение уровня молекул сосудистой адгезии (молекула межклеточной адгезии-1, молекула сосудистой адгезии молекулы-1 и Е-селектин), в результате которого уменьшается лейкоцитарная адгезия и инфильтрация [17, 18]. АРС также поддерживает функцию эндотелиального барьера и ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток [19, 20].

Таким образом, у пациентов, получающих дабигатран, как и в случае приема варфарина, антикоагулянтный эффект достигается на фоне выраженного снижения функциональной активности системы протеина С. Терапия же ривароксабаном способствует не только сохранности, но и значительному росту эффективности этой антикоагулянтной системы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ройтман Е. В., Андрианова М. Ю. Актуальные вопросы применения ривароксабана. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014;2 (58):22–6.
2. Ansell J, Hirsh E, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008 Jun;133 (6 Suppl): 160S-98S.
3. Ansell J, Hollowell J, Pengo V et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). J Thromb Thrombolysis. 2007 Apr;23 (2):83–91.
4. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. Blood. 2005 Jan 15;105 (2):453–63.
5. Weitz JI. Emerging anticoagulants for the treatment venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2006 Sep;96 (3):274–84.
6. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med. 2005 Sep 8;353 (10):1028–40.
7. Diener HC. Pro: «The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation». Thromb Haemost. 2013 Sep;110 (3):493–5.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368 (8):709–18.
9. Furugohri T, Sugiyama N, Morishima Y, Shibano T. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. Thromb Haemost. 2011 Dec;106 (6):1076–83.
10. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? J Thromb Haemost. 2003 Jul;1 (7):1504–14.
11. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363 (26):2499–510.
12. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366 (14):1287–97.
13. Наместников Ю. А. Диагностика гиперкоагуляции с помощью теста генерации тромбина. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2012. – с 52–53.
14. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. Thromb Haemost. 2013 Jan;109 (1):127–36.
15. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010 Feb;38 (2 Suppl): S26–34.
16. Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. Maturitas. 2008 Sep-Oct;61 (1-2):122–31.
17. Sarangi PP, Lee HW, Kim M. Activated protein C action in inflammation. Br J Haematol. 2010 Mar;148 (6):817–33.
18. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. Blood. 2007 Apr 15;109 (8):3161–72.
19. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A et al. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. J Biol Chem. 2001 Apr 6;276 (14):11199–203.
20. Vetrano S, Ploplis VA, Sala E et al. Unexpected role of anticoagulant protein C in controlling epithelial barrier integrity and intestinal inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Dec 6;108 (49):19830–5.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 10/03/2015