

На правах рукописи

Гельцер Ирина Валерьевна

**ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ РИВАРОКСАБАНА И
ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

Научный руководитель:

Папаян Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сорока Владимир Васильевич – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела неотложной сердечно-сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Кулагин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.074.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России по адресу 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного
совета
доктор медицинских наук

Татьяна Валентиновна Глазанова

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Тромбоэмболические заболевания и осложнения (ТЭЗО) по-прежнему занимают лидирующую позицию в заболеваемости и смертности во всем мире. Вероятность рецидива тромбоэмболических заболеваний (ТЭЗ) в течение первых 3 месяцев при достижении адекватного ответа на антикоагулянтную терапию составляет менее 2 %, а при неадекватной терапии проксимального тромбоза глубоких вен (ТГВ) – до 47 % [Бережняк И.В. и соавт., 2017, Савельев В.С. и соавт., 2010, Line B.R., 2001]. По результатам регистра GARFIELD – AF [Bassand J.P. et al., 2016] у пациентов с впервые выявленной неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) адекватная антитромботическая терапия позволяет снизить риск ишемического инсульта и смертности на 38%.

Тромбоз является результатом повышенного образования тромбина, как чрезмерный ответ системы гемостаза на повреждение сосудистой стенки или какой-либо другой патологический процесс в организме [Папаян Л.П. и соавт., 2015, Monroe D.M. et al., 2006]. Учитывая важную патогенетическую роль тромбина в развитии тромбоза, пациентам с ТЭЗО назначают антикоагулянтные препараты, действие которых направлено на снижение генерации тромбина. Общие клинические показания для назначения антикоагулянтных препаратов включают как лечение рецидивирующих тромбозов поверхностных вен (ТПВ), тромбозов глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [Зубаиров Д.М., 2008, Chirinos J.A. et al., 2005, Furie V. et al., 2008, Lopez J.A. et al., 2004], так и тромбопрофилактику при эндопротезировании тазобедренных (ТБС) и коленных суставов [Cushman M., 2007, Urbach D. et al., 2003], а также инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий.

Несмотря на то, что действие назначаемых антикоагулянтов в терапии и профилактике ТЭЗО направлено на снижение общего гемостатического потенциала плазмы крови, механизм действия их различен. Выделяют группу непрямых пероральных антикоагулянтов, одним из представителей которых является варфарин, блокирующий синтез витамин К-зависимых факторов свертывания – II, VII, IX и X и естественных антикоагулянтов – протеинов С (РС) и S. Группа новых оральных антикоагулянтов (НОАК) представлена прямыми ингибиторами тромбина и ингибиторами активированного фактора X (фХа) [Weitz J.I. et al., 2008].

Как известно, одна активная молекула фХ способствует образованию 1000 молекул тромбина, что свидетельствует о более физиологичном действии прямых ингибиторов активированного фХ. К этой группе относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. Многочисленные работы [Coleman C.I. et al., 2017, Perzborn E. et al., 2005, Turpie A.G.G. et al., 2011, Mega J.L. et al., 2012, Patel M.R. et al., 2011, Bauersachs R. et al., 2010, Buller H.R. et al., 2012, Chai-Adisaksopha C. et al., 2014] свидетельствуют о широком использовании в клинической практике ривароксабана, но не объясняют особенности его действия, обеспечивающие высокую эффективность терапии именно прямым ингибитором активированного фактора X. Ривароксабан, согласно инструкции, не требует лабораторного контроля. Однако случаи тромботических и геморрагических осложнений на фоне терапии данным препаратом, свидетельствуют о необходимости разработки лабораторных критериев оценки антикоагулянтного действия ривароксабана. Неоднозначные сведения о влиянии ривароксабана на систему гемостаза в целом и на отдельные ее составляющие, нерешенные вопросы лабораторного контроля его эффективности определяют актуальность настоящей работы.

Степень разработанности темы

Своеобразным прорывом в лечении и профилактике ТЭЗО было появление на фармацевтическом рынке новых оральных антикоагулянтов, действующих на отдельные ферменты коагуляционного каскада. Значительное количество работ последнего десятилетия посвящено исследованию влияния прямых ингибиторов фХа на общепринятые коагуляционные тесты. Однако до сих пор остается открытым вопрос о выборе наиболее информативного теста для оценки уровня антикоагуляции при лечении ривароксабаном. Несмотря на наличие достаточной информации о механизме действия и фармакодинамических свойствах ривароксабана, особенность его действия на систему естественных антикоагулянтов и лабораторные критерии эффективности терапии не выявлены.

Цель исследования

Изучить особенности антикоагулянтного действия ривароксабана и лабораторного контроля его эффективности.

Задачи исследования

1. Исследовать состояние плазменного звена гемостаза у пациентов, принимающих ривароксабан.
2. Определить изменение показателей теста генерации тромбина при лечении прямым ингибитором активированного фактора X.
3. Оценить участие системы протеина С в генерации тромбина у пациентов на фоне лечения ривароксабаном.
4. Сравнить влияние различных пероральных антикоагулянтов на работу системы протеина С.
5. Изучить характер изменений функциональной активности тромбоцитов у пациентов на фоне лечения ривароксабаном.

Научная новизна исследования

Впервые в России для оценки уровня антикоагуляции и эффективности терапии ривароксабаном применен тест генерации тромбина.

Впервые показано, что прием ривароксабана 1 раз в сутки вызывает значимое снижение количественных параметров генерации тромбина: эндогенного потенциала тромбина и его максимальной концентрации (ETP и Peak thrombin) и пролонгацию временного показателя (Lag Time, LT), которое сохраняются не менее суток. Наиболее чувствительным критерием для оценки антикоагулянтного действия ривароксабана является Peak thrombin.

Впервые обнаружено усиление эффективности работы системы протеина С у пациентов, принимающих ривароксабан, что обеспечивает оптимальный уровень антикоагуляции не менее 24 часов.

Впервые проведено сравнительное исследование антитромботического действия прямых ингибиторов активированного фактора X, ингибиторов тромбина и варфарина с использованием теста генерации тромбина. Установлено снижение эффективности работы системы протеина С на фоне лечения варфарином и дабигатраном в отличие от ривароксабана.

Впервые установлено, что снижение уровня тромбинемии на фоне монотерапии ривароксабаном не сопровождается нормализацией функциональной активности тромбоцитов, что следует рассматривать, как дополнительный фактор риска развития тромботических проявлений.

Показано, что общие коагуляционные параметры (протромбиновый тест по Квику, активированное парциальное тромбопластиновое время) не могут быть использованы для оценки эффективности антикоагулянтного действия ривароксабана.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показано, что на фоне лечения ривароксабаном у пациентов могут быть как сниженные, так и нормальные показатели протромбинового теста по Квику. Это подтверждает существующее мнение о неспецифичности данного показателя для контроля терапии прямым ингибитором фактора Ха.

Тест генерации тромбина позволяет оценить эффективность терапии ривароксабаном по степени снижения количества образованного тромбина. Выявленная особенность действия ривароксабана в виде усиления работы системы протеина С прогнозирует благоприятный результат терапии у пациентов с нарушениями в системе протеина С, в том числе с резистентностью к активированному протеину С.

У пациентов, получающих ривароксабан, может отмечаться повышенная функциональная активность тромбоцитов, что обосновывает необходимость дополнительного назначения антиагрегантных препаратов и требует контроля за агрегационной способностью кровяных пластинок.

Методология и методы исследования

В работе использованы клинико-лабораторные, биохимические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Общие коагуляционные параметры, такие как показатель протромбинового теста по Квику, активированное парциальное тромбопластиновое время не могут быть использованы для оценки эффективности терапии ривароксабаном, поскольку не отражают степени снижения генерации тромбина.

2. Тест генерации тромбина объективно отражает ингибиторный эффект ривароксабана, что проявляется значимым снижением количественных характеристик генерации тромбина: эндогенного потенциала тромбина и его максимальной концентрации (ETP и Peak thrombin) и увеличением времени до начала его образования (Lag Time, LT). Ингибиторный эффект наблюдается не менее 24 часов при приеме ривароксабана 1 раз в сутки.

3. Прием ривароксабана усиливает эффективность работы антикоагулянтной системы протеина С. Варфарин и дабигатран подобного эффекта не вызывают.

4. Снижение уровня тромбинемии под влиянием ривароксабана не сопровождается нормализацией функциональной активности тромбоцитов.

Степень достоверности, публикации и апробация диссертации

Степень достоверности обусловлена проведением исследования параметров гемостаза у большой группы пациентов (216 пациентов с различными тромбоэмболическими заболеваниями и осложнениями), использованием качественных методов проведения лабораторных анализов и статистической обработкой полученных результатов.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них – 3 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Материалы диссертации представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2014), шестой Всероссийской конференции с

международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2015), XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Торонто, 2015), 3-м Всемирном Конгрессе "Controversies in thrombosis and hemostasis" (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической Конференции с международным участием «1-й Всероссийский Форум АнтиКоагулянтной Терапии» ФАКТ-2016 (Москва, 2016), Международной конференции «Кардиоваскулярная фармакотерапия: от теории к практике» (Москва, 2016), XI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016), 8-й Всероссийской Конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы трансфузиологии, онкогематологии и клеточной терапии» (Киров, 2017).

Личный вклад автора

Автором выполнялись: планирование исследования; ведение первичной документации; координирование пациентов для своевременного взятия образцов крови и проведения лабораторных исследований; исследование функциональной активности тромбоцитов; анализ полученных данных – результатов коагуляционных и интегральных тестов, статистическая обработка и обобщение результатов.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 96 страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 182 источника (23 отечественных и 159 зарубежных). Работа содержит 13 рисунков и 9 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

В исследование были включены пациенты с верифицированными тромбоемболическими заболеваниями и осложнениями, получающие различную антитромботическую терапию. В рамках данной работы было проведено исследование образцов плазмы крови 216 пациентов: 156 – с рецидивирующими тромбозами поверхностных вен, тромбозами глубоких вен и/или тромбоемболией легочной артерии; 39 – с фибрилляцией предсердий, 21 пациент с артериальными тромбозами. 127 пациентов в возрасте от 16 до 83 лет получали ривароксабан 1 раз в сутки: 119 (93,7 %) в дозе 20 мг, 8 (6,3 %) в дозе 15 мг. Длительность терапии ривароксабаном на момент обследования у 80 пациентов (63 %) составила от 2-х недель до 1 месяца, у 20 (15,7 %) – 1-3 мес., у 27 (21,3 %) – более 3 мес. 17 пациентов в возрасте от 47 до 79 лет принимали дабигатран в суточной дозе 220 мг или 300 мг. 24 пациента в возрасте 21 до 75 лет принимали варфарин в индивидуальной дозировке с поддержанием значений международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического интервала (2,0-3,0). 48 пациентов в возрасте от 23 до 77 лет получали антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). Контрольную группу для теста генерации тромбина (ТГТ) составили 30 практически здоровых лиц от 20 до 60 лет, сопоставимых по полу.

Пациентам, принимающим ривароксабан, взятие крови проводилось через 1,5-4 часа после приема препарата (максимальная концентрация) (n=93) и через 11-15 часов

(концентрация, соответствующая $T_{1/2}$) ($n=34$). 35 пациентам из 93, обследуемых на пиковой концентрации препарата, дополнительно проводили взятие крови через 19-39 часов (на фоне минимального содержания препарата); принимающим дабигатран – через 2-4 часа после приема препарата. Пациентам, получающим варфарин и антиагрегантную терапию, взятие крови проводили независимо от времени приема препаратов.

Материалом для исследования являлась венозная кровь, образцы которой получали путем пункции локтевой вены иглой диаметром 0,9 мм, самотеком.

Методы исследования системы гемостаза

Первоначально проводился сбор жалоб, анамнеза, осуществлялся анализ медицинской документации. Для характеристики коагуляционного звена гемостаза определяли индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), тромбиновое время, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность фактора VIII, активность фактора Виллебранда, активность антитромбина (АТ) и протеина С с применением общепринятых в лабораторной практике методик.

Оценку функциональной активности тромбоцитов проводили с помощью индуцированной агрегации по методу Борна на анализаторе АТ – 02. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ (5 мкМоль), ристомицин (1,0 мг/мл) и коллаген (2 мг/мл). Для количественной оценки агрегации тромбоцитов определяли значение максимальной амплитуды (МА, %) каждой волны.

Тест генерации тромбина проводили по методу Hemker [Hemker Н.С., 2003] – методом калиброванной автоматизированной тромбинографии (Calibrated Automated Thrombinography) в стандартной постановке – без добавления рекомбинантного тромбомодулина (–rh-TM) – и в модифицированной постановке – с добавлением рекомбинантного человеческого тромбомодулина (+rh-TM) для оценки антикоагулянтного действия системы протеина С. В обоих случаях конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМоль, фосфолипидов – 4 мкмоль [Наместников Ю.А., 2012]. С помощью программного обеспечения Thrombinoscope^R версия 3.0.0.26 производилось построение и расчет показателей кривых генерации тромбина, включая следующие параметры тромбограмм (рисунок 1):

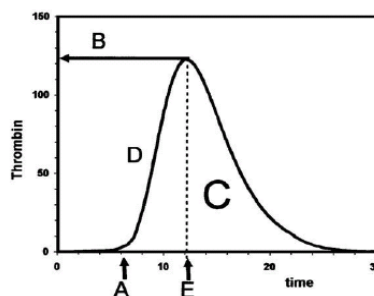


Рисунок 1 – Показатели кривой генерации тромбина

- Lag Time (LT) (мин) – lag-фаза, фаза инициации свертывания, которая отражает время, необходимое для образования стартового количества тромбина и первых нитей фибрина (А).
- ETP (нМ·мин) – эндогенный потенциал тромбина, характеризуется площадью под кривой, отражает как процесс образования тромбина, так и его инактивацию. Оценивает все количество тромбина, образованного за время наблюдения процесса свертывания (С).

- Peak thrombin (нМ) – максимальная концентрация тромбина, достигнутая в процессе его генерации (В).

Также рассчитывали чувствительность к тромбомодулину (ТМ) (%), отражающую процент падения ЕТР и Peak thrombin после добавления в реакционную смесь rh-ТМ.

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, проводилась с помощью программ «STATISTICA 6.0» и Microsoft Excel в среде Windows. Для описания полученных данных определяли значение медианы (Ме) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Сравнение результатов, полученных в исследуемых группах, проводили с использованием критерия Манна–Уитни для двух независимых групп. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние системы гемостаза у пациентов, принимающих ривароксабан Характеристика группы пациентов

Всего обследовано 127 пациентов (77 женщин и 50 мужчин) в возрасте от 16 до 83 лет (Ме – 55,0, 95 % ДИ: 20,3-79,9), принимающих ривароксабан по поводу рецидивирующих ТПВ, перенесенных ТГВ, сочетанных с ТЭЛА или без нее, неклапанной ФП и ФП, осложненной ишемическим инсультом. На момент обследования все пациенты получали ривароксабан 1 раз в сутки: 119 человек (93,7 %) в дозе 20 мг, 8 человек (6,3 %) в дозе 15 мг.

127 пациентов были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и клиническим характеристикам, в зависимости от времени, прошедшего от приема препарата до момента взятия крови. Первую группу составили 93 пациента (73,7 %) в возрасте от 16 до 83 лет (Ме – 58,0, 95 % ДИ: 22,9-81,1), обследованных через 1,5-4 часа после приема ривароксабана (на максимальной концентрации препарата в крови); вторую группу – 34 пациента (26,7 %) в возрасте от 19 до 80 лет (Ме – 53,0, 95 % ДИ: 19,0-79,2), обследованных через 11-15 часов после приема ривароксабана (концентрация, соответствующая $T_{1/2}$).

Сравнительный анализ коагуляционных параметров у пациентов в зависимости от времени приема ривароксабана

Результаты анализа коагуляционных показателей представлены в таблице 1. Анализ коагуляционных параметров в 1-й группе выявил значимые гипокоагуляционные изменения в виде увеличения индекса АПТВ, снижения протромбинового теста по Квику. Отмеченные изменения объясняются замедлением образования протромбиназы и последующей генерации тромбина под действием ингибитора активированной формы фактора X. Установлено, что наиболее чувствительным из рутинных тестов к действию ривароксабана является протромбиновый тест (протромбиновое время, ПВ) [Cuker A. et al., 2014]. При этом, как показали исследования, точность определения протромбинового времени зависит от типа используемого тромбопластина [Samama M.M. et al., 2010]. Наибольшей чувствительностью к действию ривароксабана обладают Recombiplastin и Neoplastin – Plus [Samama M.M. et al., 2010], наименьшей – Innovin [Henskens Y.M.C. et al., 2018]. Однако даже использование чувствительного тромбопластина не позволяет определить степень антикоагуляции.

Таблица 1 – Показатели коагуляционных параметров пациентов, получающих ривароксабан, и здоровых лиц (Ме, 95 % ДИ)

Показатели	Здоровые лица	Пациенты (n=127)	
		1-я группа (n=93)	2-я группа (n=34)
Индекс АПТВ	1,02 (0,91-1,10)	1,18 ^{** ∅∅} (0,89-1,68) (n=92)	1,02 (0,83-1,32) (n=33)
ПТ по Квику (%)	93,40 (86,09-113,97)	30,50 ^{** ∅∅∅} (9,73-64,49) (n=91)	54,00 ^{**} (25,50-88,50) (n=32)
Концентрация фибриногена (г/л)	2,73 (2,54-2,93) (n=33)	3,28 [*] (1,91-4,46) (n=92)	2,76 (1,99-4,23)
Активность ф. VIII (%)	104,00 (72,90-163,10) (n=37)	165,00 ^{**} (102,00-328,90) (n=79)	189,00 ^{**} (117,15-246,35) (n=29)
Активность ф. Виллебранда (%)	97,00 (84,75-110,00) (n=68)	145,00 ^{**} (103,65-283,00) (n=79)	140,00 ^{**} (103,38-233,25) (n=29)
Активность АТ (%)	91,00 (81,05-115,95) (n=43)	107,00 ^{** ∅} (82,43-123,96) (n=83)	95,00 (81,40-114,50) (n=29)
Активность РС (%)	102,00 (76,68-145,00) (n=32)	114,50 [*] (88,99-161,30) (n=48)	109,00 (79,95-141,85) (n=19)

* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

∅ - $p < 0,001$, ∅∅ - $p < 0,0001$, ∅∅∅ - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей 1-й группы пациентов относительно показателей 2-й группы)

В работе Cuker A et al. [Cuker A. et al., 2014], описывающей измерения антикоагулянтного эффекта новых оральных антикоагулянтов, в том числе ривароксабана, отмечено, что нормальное протромбиновое время не исключает прием ривароксабана. Однако в докладе Британского комитета по стандартам в гематологии, напротив, заявлено, что нормальное значение ПВ с большинством реагентов исключает присутствие ривароксабана в крови [Baglin T. et al., 2012]. При оценке результатов лабораторного исследования пациентов, получающих прямой ингибитор фХа, необходимо учитывать влияние данного антикоагулянта и на другие параметры гемостаза. В частности, это касается определения активности фактора VIII, как одного из маркеров гиперкоагуляции.

В основе определения активности фактора VIII лежит принцип АПТВ. При стандартной постановке метода увеличение показателя АПТВ у пациентов на терапии ривароксабаном может сопровождаться ложносниженными показателями прокоагулянта [Mani H. et al., 2013, Tichelaar V. et al., 2011]. Поэтому для нивелирования влияния антикоагулянта и получения истинного значения активности рекомендуется проводить исследование фактора VIII в разведенной плазме [Mani H. et al., 2013, Gerotziapas G.T. et al., 2012]. У пациентов, обследованных нами при максимальном содержании препарата в плазме, активность фактора VIII превышала нормальные значения. Характерным для данной группы было также увеличение активности фактора Виллебранда и

концентрации фибриногена. Это может свидетельствовать об имеющейся гиперкоагуляции. Активность физиологических антикоагулянтов, определяемых в данной работе, – антитромбина и протеина С – со статистической достоверностью превышала границы референтных колебаний ($p < 0,000001$ и $p < 0,01$, соответственно), что согласуется с выводами некоторых авторов [Konkle В.А., 2014] о влиянии максимальной концентрации ривароксабана *in vitro* на исследуемые параметры. В то же время в работе Asmis LM et al. [Asmis L.M. et al., 2012] показано, что препарат не влияет на измерение активности протеина С.

В группе, обследованной через 11-15 часов после приема ривароксабана, сохранялось значимое снижение ПТ по Квику, как наиболее чувствительного из рутинных тестов к действию прямых ингибиторов активированного фактора X [Barrett Y.C. et al., 2010, Perzborn E. et al., 2005]. Активность факторов VIII и Виллебранда оставались на высоком уровне, как и в 1-й группе. При этом индекс АПТВ, концентрация фибриногена, активность АТ и РС не превышали нормальные значения.

Таким образом, в 1-й группе пациентов отмечены наиболее выраженные изменения, обусловленные терапией ривароксабаном (рисунок 2). Показано снижение ПТ по Квику с высокой достоверностью не только относительно показателей здоровых лиц, но и показателей 2-й группы обследуемых ($p < 0,000001$). Сравнение показателей АТ и РС между значениями пациентов и здоровых лиц выявило превышение активности естественных антикоагулянтов только в группе с максимальным содержанием ингибитора в кровотоке. При этом имело место статистически значимое повышение активности АТ также в 1-й группе пациентов относительно значений 2-й ($p < 0,001$). В то же время, различий по показателю РС между пациентами выявлено не было ($p = 0,3$).

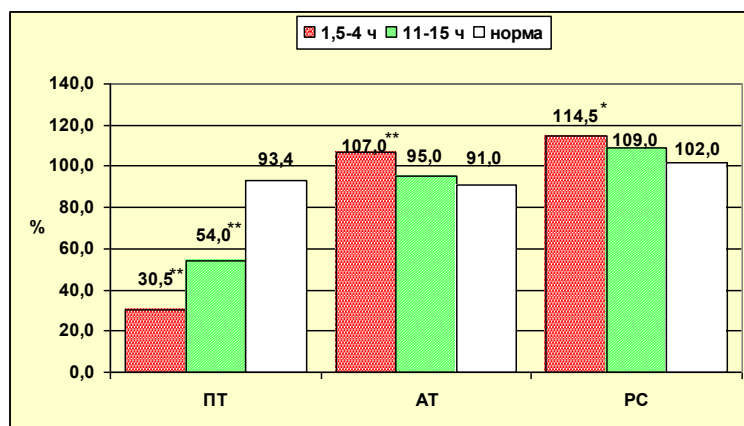


Рисунок 2 – Параметры коагулограммы (Ме) пациентов, обследованных через 1,5-4 и 11-15 часов после приема ривароксабана, и здоровых лиц

ПТ – протромбиновый тест по Квику, АТ – активность антитромбина, РС – активность протеина С

* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

При оценке коагуляционного звена гемостаза мы отметили, что не все обследуемые имели отклонения отдельных параметров, выявляемые при приеме ривароксабана. 5 человек имели нормальные значения индекса АПТВ и ПТ по Квику, что подтверждает сведения Cuker A et al. [Cuker A. et al., 2014] о неспецифичности данных тестов для оценки эффективности антикоагулянта, но может говорить о сохранной комплаентности пациентов.

Оценка состояния гемостаза у пациентов, получающих терапию ривароксабаном, на основании показателей тромбограммы

Учитывая столь неоднозначные результаты общих коагуляционных параметров у пациентов на фоне лечения ривароксабаном, для оценки влияния данного препарата был использован интегральный метод, позволяющий определить уровень генерации тромбина в целом с учетом взаимодействия про- и антикоагулянтов, – тест генерации тромбина. Отдельные показатели тромбограмм, характеризующие процесс ингибции генерации тромбина, обусловленной антикоагулянтной терапией ривароксабаном у пациентов, обследованных через 1,5-4 и 11-15 часов, приведены на рисунках 3-5.

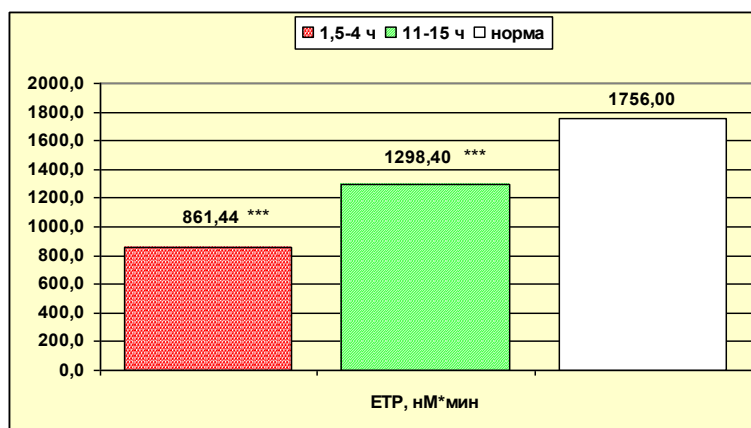


Рисунок 3 – Показатели ETP (Me) тромбограмм пациентов, получающих терапию ривароксабаном, и здоровых лиц

*** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

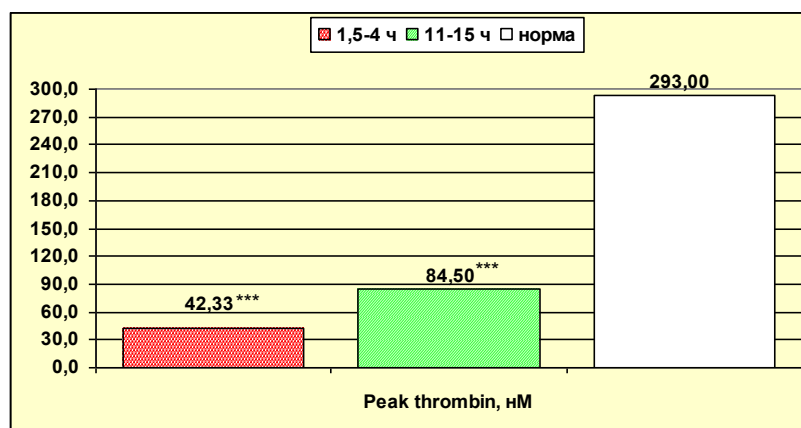


Рисунок 4 – Показатели Peak thrombin (Me) тромбограмм пациентов, получающих терапию ривароксабаном, и здоровых лиц

*** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

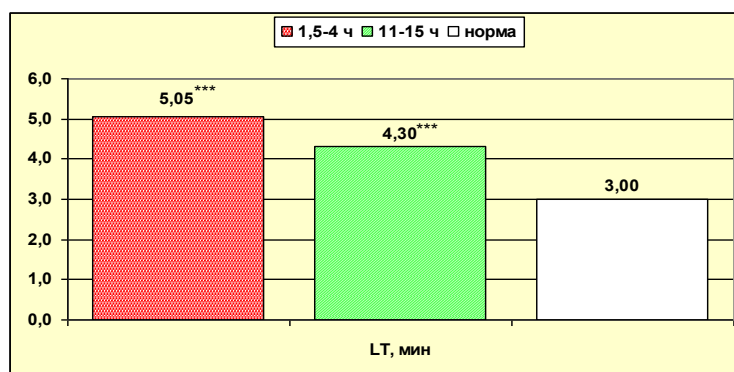


Рисунок 5 – Показатели LT (Me) тромбограмм пациентов, получающих терапию ривароксабаном, и здоровых лиц

*** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

Как видно из рисунков 3-5, показатели глобального теста в классической постановке без ТМ значительно изменены: замедлена фаза инициации свертывания и снижено количество образованного тромбина. Об этом свидетельствуют пролонгация временного показателя (LT) и выраженное снижение параметров ETP и Peak thrombin в 1-й группе пациентов относительно нормальных значений ($p < 0,000001$). Наряду с этим, для обследуемых 2-й группы также было характерно существенное падение количественных показателей (ETP, Peak thrombin) и увеличение времени, необходимого до начала генерации тромбина (LT), по сравнению со значениями контрольной группы ($p < 0,000001$). Однако выраженность гипокоагуляционных изменений преобладала у пациентов, обследуемых на максимальной концентрации препарата в плазме крови: показатель LT был повышен, а ETP и Peak thrombin – снижены с высокой достоверностью относительно значений 2-й группы ($p < 0,0001$ и $p < 0,000001$, соответственно).

Несмотря на большую информативность ТГТ по сравнению с общепринятыми лабораторными тестами, индивидуальный анализ параметров тромбограмм показал, что не у всех пациентов на терапии ривароксабаном имелись изменения, характерные для всей группы в целом. У 29 обследуемых (22,8 %) (13 – из 1-й группы, 16 – из 2-й) значения ETP, несмотря на имеющееся достоверное различие со значениями КГ, не выходили за пределы референтных интервалов (Me – 1431,97, 95 % ДИ: 1234,96-1871,12 против Me – 1756,00, 95 % ДИ: 1220,55-2159,85) (рисунок 6).



Рисунок 6 – Показатели тромбограмм пациентов (Me) с нормальными значениями ETP на фоне терапии ривароксабаном и здоровых лиц

* - $p < 0,01$, *** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

При этом, как видно из данных, представленных на рисунке 6, показатель Peak thrombin был значительно ниже значений контрольной группы ($p < 0,000001$). Данный факт описан и другими авторами [Samama M.M. et al., 2010, Samama M.M. et al., 2012], что подтверждает большую чувствительность показателя Peak thrombin среди количественных характеристик интегрального теста.

Более высокая чувствительность параметра Peak thrombin показана и при индивидуальном анализе результатов 5 пациентов, получающих ривароксабан, с нормальными значениями индекса АПТВ и ПТ по Квику. У 3-х пациентов из 5 значения ЕТР не выходили за пределы нормальных колебаний. Однако у всех 5-ти обследуемых параметр Peak thrombin был значимо снижен. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с наибольшей информативностью действие прямого ингибитора фХа может быть оценено с помощью теста генерации тромбина [Samama M.M. et al., 2012, Perzborn E. et al., 2009] по изменению параметра Peak thrombin.

Изменение антикоагулянтного действия ривароксабана на протяжении суток

Как известно, при лечении и профилактике ТЭЗО ривароксабан назначается 1 раз в сутки, не учитывая 3-хнедельный курс двукратного приема в острый период, что противоречит фармакокинетическим особенностям препарата, в частности $T_{1/2}$. Для подтверждения правомочности однократного приема ривароксабана было проведено 2-кратное обследование 35 пациентов, 16 женщин и 19 мужчин в возрасте от 25 до 79 лет (Me – 57,00, 95 % ДИ: 28,60-77,20) через 1,5-4 часа и 19-39 часов после последнего приема препарата, что соответствовало максимальному и минимальному содержанию ингибитора в плазме крови. На фоне минимальной концентрации препарата 27 пациентов были обследованы через 19-28 часов и 8 пациентов через 30-39 часов. Для решения этой задачи, помимо классической, нами была применена модифицированная постановка ТГТ – в присутствии ТМ (+rh-ТМ), учитывая нечувствительность ТГТ в стандартной постановке к действию системы протеина С. Добавление в реакционную смесь rh-ТМ, необходимого для активации протеина С [Наместников Ю.А., 2012], позволяет оценить работу системы гемостаза с учетом взаимодействия прокоагулянтов, антитромбина и системы протеина С.

Анализ параметров тромбограмм пациентов, обследованных через 1,5-4 часа, показал выраженные отклонения от значений контрольной группы (рисунок 7). Наблюдалось выраженное угнетение количественных характеристик генерации тромбина (ЕТР и Peak thrombin) как в постановке без rh-ТМ, так и в его присутствии. Чувствительность к ТМ по обоим параметрам превышала границы нормы с высокой степенью достоверности (по ЕТР $p < 0,000001$, по Peak thrombin $p < 0,00005$) (рисунок 8), что говорит о повышении эффективности действия системы РС на фоне терапии ривароксабаном [Смирнова О.А. и соавт., 2016].

Показатели, исследуемые через 19-28 часов, также отличались от нормальных значений. Параметр ЕТР был снижен исключительно при добавлении rh-ТМ ($p < 0,00005$), тогда как показатель Peak thrombin продолжал оставаться сниженным в обеих постановках теста ($p < 0,000001$), но в меньшей степени, по сравнению с группой, обследованной на пике концентрации ривароксабана (рисунок 7). Чувствительность к

ТМ была достоверно повышена при расчете только по показателю ЕТР относительно значений здоровых лиц ($p < 0,00005$) (рисунок 8).

На фоне минимального содержания ривароксабана в кровотоке, при обследовании через 30-39 часов, различий со значениями контрольной группы ни по одному из показателей, ни по ЕТР, ни по Peak thrombin, получено не было ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии всплеска тромбинемии. При этом выявлено достоверное различие по показателям ЕТР и Peak thrombin ($p < 0,05$ и $p < 0,005$, соответственно) в стандартной и модифицированной постановках, полученное в результате сравнения групп, обследованных через 30-39 и 19-28 часов (рисунок 7). Чувствительность к ТМ по обоим показателям не отличалась между 2 группами, обследуемыми на фоне минимальной концентрации препарата. Таким образом, несмотря на длительно сохраняющееся ингибиторное действие препарата, степень выраженности его антикоагулянтного действия закономерно снижалась с течением времени.

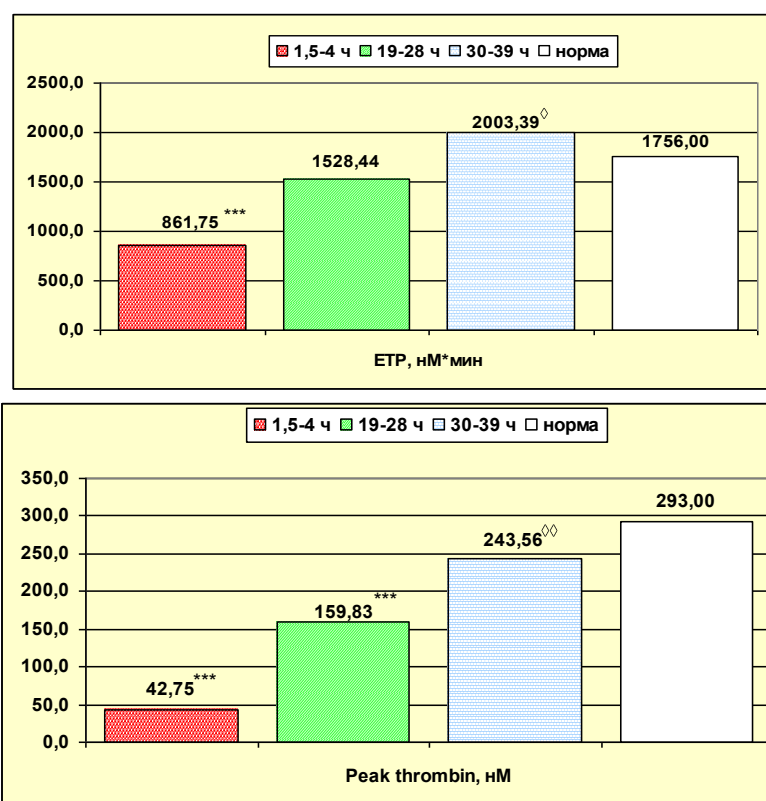


Рисунок 7 – Показатели тромбограмм (Me) пациентов через 1,5-4, 19-28 и 30-39 часов после приема ривароксабана и здоровых лиц

*** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

◇ - $p < 0,05$, ◇◇ - $p < 0,005$ (при сравнении показателей пациентов, обследованных через 30-39 часов, относительно показателей пациентов, обследованных через 19-28 часов после приема ривароксабана)

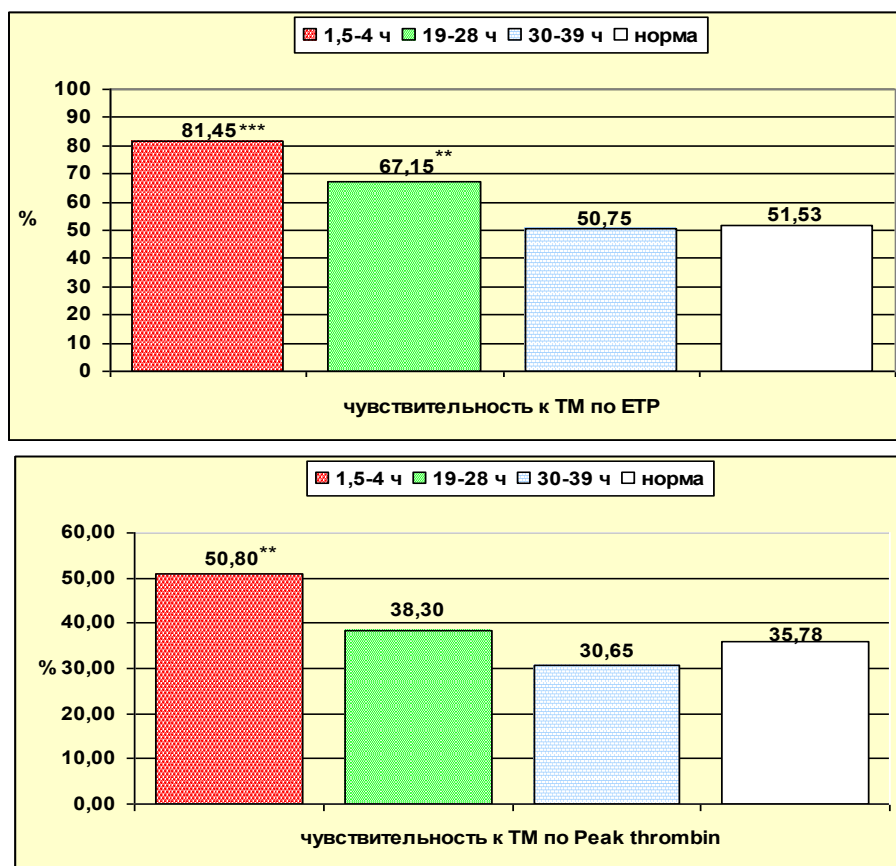


Рисунок 8 – Показатели чувствительности к ТМ (Me) пациентов через 1,5-4, 19-28 и 30-39 часов после приема ривароксабана и здоровых лиц
 ** - $p < 0,00005$, *** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

Тест генерации тромбина в стандартной и модифицированной постановках позволил выявить особенность действия ривароксабана, проявляющуюся в высокой чувствительности к ТМ, что свидетельствует об усилении работы системы протеина С. Эта исключительность, отмеченная у пациентов на фоне терапии ривароксабаном, обеспечивает оптимальный уровень антикоагуляции не менее 24 часов и подтверждает обоснованность однократного приема препарата. В исследованиях Arachchillage DRJ et al. [Arachchillage D.R.J. et al., 2014] и Graff J et al. [Graff J. et al., 2007] получены аналогичные результаты о поддержании антикоагулянтного действия препарата в течение 24 часов при приеме 1 раз в сутки и, соответственно, о снижении тромботического риска.

Особенности действия различных пероральных антикоагулянтов

Для нас представляло интерес выявление особенностей механизма антикоагулянтного действия с помощью теста генерации тромбина не только прямого ингибитора активированного фактора X, но и антагониста витамина К – варфарина и прямого ингибитора тромбина – дабигатрана. Чтобы понять, какой из антикоагулянтных препаратов обладает преимуществом при назначении пациентам с нарушением в системе протеина С, точкой приложения настоящего исследования послужила оценка работы системы данного естественного антикоагулянта. С этой целью было обследовано 168 пациентов с тромбозными заболеваниями и осложнениями, получающих

терапию варфарином (24 человека), дабигатраном (17) и ривароксабаном (127 человек). Варфарин принимали 8 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 до 75 лет, (Me – 42,50, 95 % ДИ: 22,72-71,00). МНО находилось в пределах терапевтического интервала (2,0-3,0). Дабигатран принимали 8 мужчин и 9 женщин в возрасте от 22 до 79 лет, (Me – 61,00, 95 % ДИ: 23,70-77,30) в дозировке 220 или 300 мг/сутки. Терапия ривароксабаном проводилась 127 пациентам (77 женщин и 50 мужчин) в возрасте от 16 до 83 лет (Me – 55,0, 95 % ДИ: 20,3-79,9) в дозах 20 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Все пациенты, принимающие прямой ингибитор фХа, были разделены на две группы в зависимости от времени приема препарата (описание групп дано на стр.8).

Анализ данных тромбограмм пациентов, получающих различную антикоагулянтную терапию, выявил, что прием варфарина сопровождался выраженным падением параметров ETP и Peak thrombin без добавления и в присутствии rh-TM относительно значений контрольной группы ($p < 0,0001$). При этом чувствительность к TM, рассчитанная по обоим показателям, была значительно снижена ($p < 0,0001$) (рисунок 9), что отражает механизм действия данного антикоагулянта в виде угнетения синтеза не только витамин K-зависимых факторов свертывания, но и протеинов C и S [Баркаган З.С. и соавт, 2000, Летаген С., 2004, Stafford D.W., 2005, Whitlon D.S. et al., 1978]. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении работы системы протеина C при лечении варфарином.

Прием прямого ингибитора тромбина дабигатрана не вызывал ожидаемого падения количественных характеристик генерации тромбина. Значения ETP и Peak thrombin в классической постановке не отличались от референтных колебаний. Добавление rh-TM в реакционную смесь в модифицированной постановке не только не вызвало угнетения соответствующих показателей, но даже способствовало их увеличению относительно здоровых лиц ($p < 0,01$). Аналогичные данные описаны также в работе Wagenvoord RJ et al. [Wagenvoord R.J. et al., 2010]. При этом чувствительность к TM, рассчитанная по ETP и Peak thrombin, была резко снижена, как и при приеме варфарина ($p < 0,0001$) (рисунок 9). Полученные результаты подтверждают выводы зарубежных авторов [Furugohri T. et al., 2011] о нарушении активации системы протеина C под действием прямых ингибиторов тромбина, способствующем возможному уменьшению антитромботического эффекта.

По результатам обследования пациентов на фоне приема ривароксабана, параметры тромбограмм значительно отличались от таковых у пациентов двух других проанализированных групп. Показатели ETP и Peak thrombin были существенно ниже относительно значений контрольной группы, как в стандартной, так и в модифицированной постановке ТГТ ($p < 0,000001$). При этом показатель чувствительности к TM по обоим параметрам (по ETP и по Peak thrombin) резко превышал значения здоровых лиц ($p < 0,000001$ и $p < 0,00001$, соответственно) (рисунок 9).

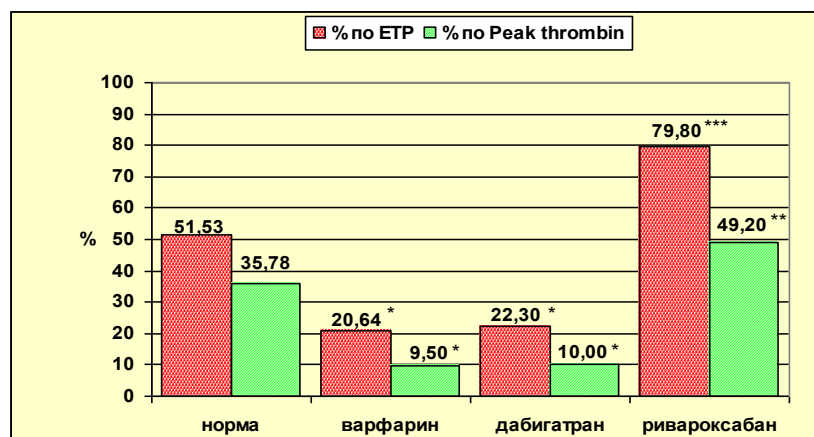


Рисунок 9 – Показатели чувствительности к ТМ (Ме) пациентов, принимающих различную антикоагулянтную терапию, и здоровых лиц
 * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,0001$, *** - $p < 0,000001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

Таким образом, несмотря на различный механизм действия описанных в работе антикоагулянтов, и антагонист витамина К, и прямой ингибитор тромбина вызывали выраженное угнетение чувствительности к ТМ у пациентов, что говорит об уменьшении эффективности работы системы РС. В отличие от варфарина и дабигатрана, ривароксабан, напротив, способствовал значимому повышению этого показателя относительно значений здоровых лиц (рисунок 9). Эта особенность свидетельствует не только о сохранности функции системы РС при терапии ривароксабаном, но и об усилении ее конечного эффекта [Гельцер И.В. и соавт., 2015, Смирнова О.А. и соавт., 2016].

Выявленные особенности действия системы протеина С у пациентов, получающих различные антикоагулянты, могут быть связаны с изменением активности данного естественного антикоагулянта. С этой целью было проведено сравнительное исследование активности протеина С у 108 пациентов, принимающих различные антикоагулянты. Активность протеина С определялась у 67 пациентов на фоне терапии ривароксабаном, у 24 – при лечении варфарином и у 17 пациентов, получающих дабигатран.

Согласно результатам проведенного в настоящей работе сравнительного исследования уровня РС в группах, получающих антикоагулянтную терапию, относительно здоровых лиц отмечались разнонаправленные изменения (рисунок 10). У пациентов на фоне лечения варфарином выявлено значительное снижение активности РС ($p < 0,0001$), что закономерно при приеме антагонистов витамина К за счет угнетения синтеза данного естественного антикоагулянта [Баркаган З.С. и соавт, 2000, Летаген С., 2004, Stafford D.W., 2005, Whitlon D.S. et al., 1978]. При этом, определение активности протеина С в группе, принимающей дабигатран, различий со значениями контрольной группы не показало ($p = 0,57$). В свою очередь у пациентов, получающих ривароксабан, отмечено достоверное превышение активности естественного антикоагулянта протеина С по сравнению с нормальными значениями ($p < 0,01$). Нельзя исключить, что повышение активности протеина С являлось одной из причин, способствующей усилению работы системы протеина С при лечении ривароксабаном.

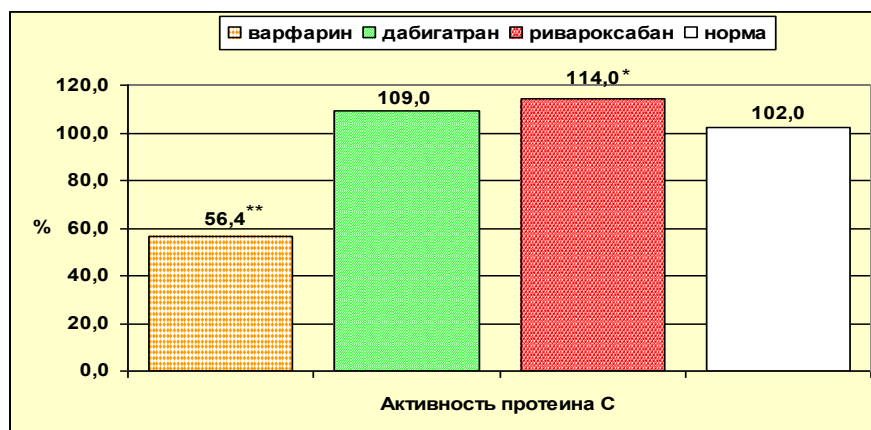


Рисунок 10 – Показатели активности протеина С (Me) пациентов, принимающих различную антикоагулянтную терапию, и здоровых лиц

* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,0001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

Влияние ривароксабана на функциональную активность тромбоцитов

Как известно, тромбин является сильнейшим индуктором активации тромбоцитов [Mann K.G. et al., 2003]. Учитывая данный факт, снижение функциональной активности тромбоцитов на фоне терапии прямым ингибитором фХа было бы ожидаемо. Однако это не нашло подтверждения в работах ряда авторов [Ringwala S.M. et al., 2012, Perzborn E. et al., 2007], которые не отметили угнетения агрегации тромбоцитов *in vitro* под действием антикоагулянта. Исследование фармакодинамических особенностей препарата также не выявило прямого действия ривароксабана на кровяные пластинки. Неоднозначные сведения о влиянии ривароксабана на функциональную активность тромбоцитов привели к более детальному изучению агрегационной способности кровяных пластинок на фоне приема данного препарата. Определение функциональной активности тромбоцитов было проведено нами у 169 пациентов в возрасте от 16 до 82 лет (Me – 56,7, 95 % ДИ: 21,1-79,0), получающих антитромботическую терапию. Из них 89 человек (52,7 %) (36 мужчин и 53 женщины) получали только ривароксабан, 48 (28,4%) (19 мужчин и 29 женщин) – антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) и 32 человека (18,9 %) (15 мужчин и 17 женщин) принимали ривароксабан в комбинации с антиагрегантной терапией.

У пациентов, получающих в качестве антикоагулянтной терапии ривароксабан, в целом по группе функциональная активность тромбоцитов была повышенной. Об этом свидетельствовало значимое по сравнению с нормой увеличение максимальной амплитуды агрегации кровяных пластинок под влиянием коллагена (рисунок 11). Таким образом, ингибция генерации тромбина, отмеченная нами у пациентов на фоне терапии ривароксабаном, не сопровождалась нормализацией функциональной активности тромбоцитов, что согласуется с данными других авторов [Arachchillage D.R.J. et al., 2014]. Однако сделать однозначный вывод о влиянии прямого ингибитора фХа на тромбоциты не представляется возможным из-за отсутствия сведений об активности кровяных пластинок у обследуемых пациентов до начала антикоагулянтной терапии. Значимое снижение функциональной активности тромбоцитов относительно здоровых лиц ($p < 0,0001$) имело место в исследуемой группе, получающей исключительно антиагрегантные препараты. Аналогичные изменения активности кровяных пластинок были выявлены и при обследовании пациентов, получающих комбинированную

терапию (антикоагулянтную в сочетании с антиагрегантной). В этой группе также отмечалось значимое угнетение агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном (рисунок 11), на фоне нормальных значений при записи с АДФ и ристомицином.

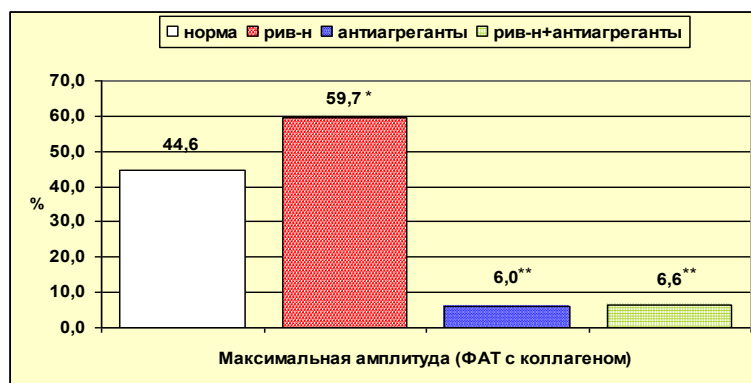


Рисунок 11 – Показатели функциональной активности тромбоцитов (Me) пациентов (МА, %), получающих различную антитромботическую терапию, при записи с коллагеном

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,0001$ (при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц)

При сравнении результатов исследования функциональной активности тромбоцитов у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты и комбинированную антитромботическую терапию, значимых различий при записи ни с одним из индукторов агрегации отмечено не было. Полученные данные позволяют сделать вывод об отсутствии влияния ривароксабана на функциональное состояние кровяных пластинок. Выявленный нами факт чрезмерной активации тромбоцитов у пациентов, принимающих ривароксабан, согласуется с данными других авторов [Mega J.L. et al., 2012]. В совокупности с клиническими проявлениями высокую активность кровяных пластинок в данном случае следует рассматривать, как неблагоприятный фактор риска повторного развития тромботических осложнений, и не исключает возможность назначения антиагрегантной терапии. В свою очередь, необходимо помнить о повышении частоты геморрагических осложнений на фоне сочетанного применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, что, прежде всего, требует тщательного контроля функционального состояния тромбоцитов.

Таким образом, прямой ингибитор активированного фактора X – ривароксабан – оказывает выраженное антикоагулянтное действие, которое характеризуется снижением количественных характеристик генерации тромбина и замедлением времени, необходимого для начала его образования. Снижение уровня тромбинемии при этом не отражается на функциональной активности тромбоцитов. Антикоагулянтный эффект препарата с достаточной долей чувствительности определяется с помощью интегрального метода оценки гемостаза – калиброванной тромбинографии – в отличие от общепринятых коагуляционных методов. Ингибция генерации тромбина сохраняется не менее 24 часов, что подтверждает обоснованность однократного назначения ривароксабана. В отличие от дабигатрана, прямого ингибитора тромбина, и варфарина, ривароксабан способствует усилению эффективности работы системы протеина С. Данный факт, впервые отмеченный при проведении настоящего исследования, может быть весомым преимуществом для выбора ривароксабана при

лечении и профилактике ТЭЗО у пациентов с дефицитом РС и/или при наличии резистентности к активированному протеину С.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов на фоне приема ривароксабана выявлены значимые гипокоагуляционные изменения, наиболее выраженные при максимальной концентрации препарата в крови. У большинства пациентов отмечается снижение показателя протромбинового теста по Квику, у отдельных наблюдается увеличение индекса АПТВ, изменение обоих показателей или сохранение нормальных значений общих коагуляционных тестов.

2. У пациентов, принимающих ривароксабан, выявлено значимое снижение количественных характеристик генерации тромбина: эндогенного потенциала тромбина и его максимальной концентрации (ЕТР и Peak thrombin) и увеличение времени до начала его образования (Lag Time, LT) по сравнению со значениями контрольной группы, наиболее выраженное на фоне максимального содержания препарата в крови. Наиболее чувствительным к антикоагулянтному действию ривароксабана является показатель Peak thrombin.

3. У пациентов, принимающих ривароксабан, с высокой степенью достоверности по сравнению с контрольной группой повышен показатель чувствительности к ТМ, что характеризует усиление эффективности работы антикоагулянтной системы протеина С и обеспечивает оптимальный уровень антикоагуляции не менее 24 часов.

4. Варфарин и дабигатран, прямой ингибитор тромбина, в отличие от ривароксабана вызывают уменьшение эффективности работы системы протеина С, что проявляется снижением чувствительности к ТМ, рассчитанной по показателям ЕТР и Peak thrombin.

5. У пациентов, получающих ривароксабан, снижение уровня тромбинемии не способствует нормализации функции тромбоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения эффективности антикоагулянтной терапии ривароксабаном рекомендуется использовать интегральный метод оценки гемостаза – тест генерации тромбина в постановке без добавления и с добавлением тромбомодулина.

2. Учитывая способность ривароксабана усиливать эффективность работы системы протеина С, рекомендуется назначение этого препарата пациентам с различными нарушениями в данной антикоагулянтной системе.

3. Пациентам, получающим ривароксабан, рекомендуется определение функциональной активности тромбоцитов. Значимое повышение активности кровяных пластинок следует рассматривать как фактор риска развития тромботических проявлений, требующий назначения антиагрегантной терапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гребенникова, И.В. Сравнение функциональной активности тромбоцитов у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию / И.В. Гребенникова, О.Г. Головина, Л.Р. Тарковская, Л.П. Папаян // Вестник гематологии. – 2014. – Т. X. – № 2. – С. 102 – 103.

2. Гребенникова, И.В. Функциональная активность тромбоцитов у пациентов, принимающих «Ксарелто» (ривароксабан) / И.В. Гребенникова, О.Ю. Матвиенко, Л.Р. Тарковская, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Кровь*. – 2014. – №2 (18). – С. 86.

3. Гельцер, И.В. Особенности антикоагулянтного действия препарата Ксарелто / И.В. Гельцер, О.А. Смирнова, О.Ю. Матвиенко, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы шестой Всероссийской конференции с международным участием*. – М., 29 - 31 января 2015 г. – С. 130 – 131.

4. Смирнова, О.А. Влияние антиагрегантной терапии на общий гемостатический потенциал плазмы крови / О.А. Смирнова, О.Ю. Матвиенко, Г.А. Березовская, И.В. Гельцер, Л.Р. Тарковская, Т.В. Морозова, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы шестой Всероссийской конференции с международным участием*. – М., 29 - 31 января 2015 г. – С. 384 – 385.

5. Гельцер, И.В. Особенности действия пероральных антикоагулянтов / И.В. Гельцер, О.А. Смирнова, О.Ю. Матвиенко, В.А. Кобилянская, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 153 – 157.

6. Гельцер, И.В. Влияние ривароксабана на функциональную активность тромбоцитов / И.В. Гельцер, Л.Р. Тарковская, О.А. Смирнова, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Medline.ru* – 2015. – Т. 16. – С. 560 – 567.

7. Geltcer, I. Effect of new oral anticoagulants on protein C system / I. Geltcer, O. Golovina, O. Smirnova, O. Matvienko, L. Papayan // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol.13, Issue Supplement S2. – P0367-TUE.

8. Гельцер, И.В. Изменение антикоагулянтного действия ривароксабана на протяжении суток / И.В. Гельцер, О.А. Смирнова, О.Ю. Матвиенко, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2015. – Т. 174. – № 4. – С. 77 – 79.

9. Смирнова, О.А. Показатели системы протеина С на фоне приема различных пероральных антикоагулянтов / О.А. Смирнова, И.В. Гельцер, О.Г. Головина, В.А. Кобилянская, Л.П. Папаян // *Сборник тезисов Всероссийской научно-практической Конференции с международным участием «1-й Всероссийский Форум АнтиКоагулянтной Терапии» ФАКТ-2016*, 23 – 24 марта 2016, Москва – 64 с. – С. 29.

10. Папаян, Л.П. Антикоагулянтная терапия – стратегия выбора / Л.П. Папаян, И.В. Гельцер, О.А. Смирнова, О.Г. Головина, В.А. Кобилянская // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2016. – № 3(67), прил.1. – С. 315 – 316.

11. Гельцер, И.В. Анализ параметров теста генерации тромбина у пациентов, принимающих ривароксабан / И.В. Гельцер, О.А. Смирнова, О.Ю. Матвиенко, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Вестник гематологии*. – 2018. – Т. XIV. – № 1. – С. 40 – 41.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АТ – антитромбин

ДИ – доверительный интервал

МА – максимальная амплитуда

Ме – медиана

МНО – международное нормализованное отношение

НОАК – новые оральные антикоагулянты

ПВ – протромбиновое время

ПТ – протромбиновый тест

ТБС – тазобедренный сустав

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТГТ – тест генерации тромбина

ТПВ – тромбоз поверхностных вен
ТЭЗ – тромбоэмболические заболевания
ТЭЗО – тромбоэмболические заболевания и осложнения
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФП – фибрилляция предсердий
фХа – активированный фактор X
ЕТР – эндогенный потенциал тромбина
LT – фаза инициации свертывания крови
РС – протеин С
Peak thrombin– максимальная концентрация тромбина
rh-ТМ – рекомбинантный человеческий тромбомодулин
ТМ – тромбомодулин