

## REFERENCES

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruyemaya terapiya narusheniy gemostaza* [Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders]. 2nd rev. and ext. ed., Moscow, Nyu-diamed, 2001. 296 p.
2. Kalashnikova E.V., Ekimov V.M., Krivov V.A. The blood loss dependence on the type of surgical correction and hemostatic disorders in patients with dysplastic scoliosis. Problems of the Spine and Spinal Cord Surgery: Proceedings of All-Russian Scientific and Practical Conference. Novosibirsk, 1996, 83-84 p.
3. Kalashnikova E.V., Sukhanova G.A. Hemostasis system derangement and bleeding genesis in dysplastic scoliosis. *Gematologiya i Transfusiologiya* 1993; 38 (9): 15-19.
4. Lebedeva M.N., Ageenko A.M., Novikov V.V., et al. Retrospective analysis of intraoperative blood loss during surgery for idiopathic scoliosis. *Khirurgia pozvonochnika* 2012; (2): 70-78.
5. Mikhailovsky M.V., Fomichev N.G. *Khirurgia deformatsiy pozvonochnika* [Surgery of Spinal Deformities]. Novosibirsk, 2011. 592 p.
6. Tyutrin I.I., Udut V.V., Shpisman M.N. *Nizkochastotnaya pyezetrobuelastografiya v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstroystv: metod. rukovodstvo* [Low-frequency piezoelectric thromboelastography in diagnosing hemostatic disorders (Guidelines)]. Tomsk, Mednord-Technics, 2013. 67 p.
7. Tyutrin I.I., Klimentkova V., Udut V.V. A new technology for evaluating pharmacodynamics of antiaggregants. *Ekspierimental'naiia i klinicheskaiia farmakologiiia* 2014; (2): 21-25.

Поступила 18.12.2014

УДК 615.47:616-072.7+615.2.03

І. І. Тютрін, В. В. Удут<sup>1</sup>, М. А. Соловійов<sup>1</sup>, О. О. Тарабрін<sup>2</sup>

### НОВА ТЕХНОЛОГІЯ ОЦІНКИ ФАРМАКОДИНАМІКИ (ДІЇ) ОРАЛЬНИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ

ДБОЗ ВПО Сибірський державний медичний університет,  
Томськ, Російська Федерація,

<sup>1</sup> ФДБЗ «НДІФРМ ім. Є. Д. Гольдберга» СВ РАМН, Томськ, Російська Федерація,

<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.47:616-072.7+615.2.03

И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. А. Соловьев, О. А. Тарабрин

### НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОДИНАМИКИ (ДЕЙ- СТВИЯ) ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

**Актуальность.** В настоящее время пристальное внимание уделяется таргетным пероральным антикоагулянтам, прямому ингибитору тромбина (фактора IIa) — дабигатрана этексилату и ингибитору фактора Ха — ривароксабану, а также методам контроля их влияния на систему гемостаза.

**Целью** настоящей работы явилась разработка алгоритма оценки антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата и ривароксабана, основанного на оценке гемостатического потенциала «глобальным» тестом — низкочастотной пьезоэлектрической тромбозластографией, обеспечивающим оперативность, доступность, информативность, надежность исследования.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев и 20 больных посттромбофлебитическим синдромом. Функциональ-

ное состояние системы гемостаза оценивали методом низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд».

**Результаты.** Статистически значимые различия в сформированных группах выявляются на всех этапах фибриногенеза как между собой, так и в группе здоровых добровольцев. Пик антикоагулянтного действия препаратов регистрируется через 4 ч после приема препарата, при этом временной диапазон с 4 до 8 ч в группах здоровых добровольцев и больных посттромбофлебитическим синдромом 1-й группы может быть охарактеризован как «гипокоагуляционное плато», что не наблюдается у больных посттромбофлебитическим синдромом 2-й группы

**Выводы.** Оценка гемостатического потенциала «глобальным» тестом — низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографией — обеспечивает оперативность, доступность, информативность, надежность исследования. Динамика показателей низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии может быть использована для контроля антикоагулянтного действия препаратов.

**Ключевые слова:** ривароксабан, дабигатрана этексилат, оральные антикоагулянты, гемостаз.

UDC 615.47:616-072.7+615.2.03

I. I. Tyutrin, V. V. Udut, M. A. Soloviev, O. O. Tarabrin

#### NEW TECHNOLOGY OF ORAL ANTICOAGULANTS PHARMACODYNAMICS (ACTING) ASSESSMENT

**Actuality.** Currently, attention is paid to “targeted, oral” anticoagulants, direct thrombin inhibitors (IIa factor) — Dabigatran etexilate and Xa inhibitor factor — Rivaroxaban and control methods for their influence on the hemostatic system.

**The aim** of this study was to develop an algorithm estimates the anticoagulant dabigatran etexilate and action Rivaroxaban based on an assessment of the hemostatic potential “global” test — the low-frequency piezoelectric thromboelastography ensuring efficiency, availability, informative, reliability studies.

**Materials and methods.** The study involved 20 healthy volunteers and 20 patients with postthrombophlebitis syndrome. The functional state of hemostasis system was assessed by low-frequency piezoelectric thromboelastography on complex ARP-01M “Mednord”.

**Results.** Statistically significant differences in established groups identified at all stages fibrinogenesis, both among themselves and in the group of healthy volunteers. The peak of the anticoagulant effect of drugs recorded after 4 hours after intake, and the time range from 4 to 8 hours in healthy volunteers and patients postthrombophlebitis syndrome of the first group can be characterized as “hypo-coagulation plateau”, which is not observed in patients with postthrombophlebitis syndrome second group.

**Conclusions.** Assessment of hemostatic potential “global” test — low-frequency pyezoelectric thromboelastography provides efficiency, availability, informative, reliability studies. Low-frequency piezoelectric thromboelastography indicators dynamics can be used to monitor the anticoagulant effect of drugs.

**Key words:** rivaroxaban, dabigatran etexilate, oral anticoagulants, hemostasis.

### Вступ

Сьогодні пильна увага приділяється таргетним пероральним антикоагулянтам, прямому інгібітору тромбіну (фактора IIa) — дабигатрану етексилату й інгібітору фактора Xa — ривароксабану [1; 2]. Проведені багатоцентрові дослідження з оцінки ефективності та безпеки AcuteDVI-Stat (2010), AcutePEStudy (2012) показали однакову ефективність і безпеку терапії ривароксабаном і традиційної антикоагу-

лянтної терапії, а багатоцентрові дослідження RECOVER (2009) — відсутність істотних відмінностей аналізованих показників при терапії дабігатрану етексилатом від варфарину [3–5]. Тим не менше, використання з профілактичними та терапевтичними цілями вказаних антикоагулянтів у різних клінічних ситуаціях викликає низку запитань, які досі залишаються без відповіді: наявність лабораторних маркерів оцінки рівня антикоагуляції [6; 7]:

— ефективність і безпечність одного й того ж антикоагулянту при різних клінічних станах;

— дискретність і дозування препаратів у кожному конкретному випадку;

— ефективність і безпечність препаратів у різних популяціях.

Ми переконані, що реалізація можливості оперативної оцінки антикоагуляційного ефекту (фармакодинаміки) препаратів дозволить не тільки відповісти на вищенаведені питання, а й реалізувати основний принцип «персоніфікованої» терапії згідно з проголошеним Р. Вірховим, С. Боткіним у XIX в. принципом — «Лікувати не хворобу, а хворого».

**Метою** цієї роботи є розробка алгоритму оцінки антикоагулянтної дії дабігатрану етексилату і ривароксабану, заснованого на оцінці гемостатичного потенціалу «глобальним» тестом — низькочастотною п'єзоелектричною тромбоеластографією (НПТЕГ), що забезпечує оперативність, доступність, інформативність і надійність дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 20 здорових добровольців і 20 хворих на посттромбофлебітичний синдром (ПТФС), середній вік ( $25,0 \pm 3,1$ ) і ( $38,0 \pm 4,2$ ) року відповідно після підписання добровільної інформованої згоди. Кров із кубітальної вени отримували без накладання джгута (1 мл) у 3-компонентний силіконований шприц ( $V=2,5$  мл, виробництво SFM Hospital Products GmbH, Німеччина) для разової кювети з медичного пластика ( $V=0,45$  мл, виробництво «Меднорд», Російська Федерація) з негайним (10–12 с) початком дослідження. Функціональний стан системи гемостазу оцінювали методом НПТЕГ на апаратно-програмному комплексі АРП-01М «Меднорд».

Визначення гемостатичного потенціалу (ГП) — інтегративної складової повного циклу гемокоагуляції, що забезпечує необхідну плинність крові й обмеження екстравазації її компонентів при порушенні цілісності або ушкодженні судинної стінки зразків крові — проводили з використанням комп'ютерної програми ІКС-ГЕМО-3.

Отримані дані оброблені за допомогою програм Microsoft Excel і SPSS 13.0. На першому етапі була перевірена нормальність розподілу кількісних показників за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Оцінювали кількісні дані, представлені у вигляді  $Me [LQ; UQ]$ , де  $Me$  — медіана,  $LQ$  — нижній кuartиль,  $UQ$  — верхній кuartиль. Для перевірки статистичних гіпотез про відмінність між досліджуваними групами використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні ( $p$  — досягнутий рівень значущості).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз ГП, зареєстрованого у хворих на ПТФС, незважаючи на односпрямованість змін на протеолітичному етапі фібриногенезу, — статистично значуще зміщення НПТЕГ «вліво і вгору» (табл. 1, рис. 1), супроводжується вираженими від-

Таблиця 1

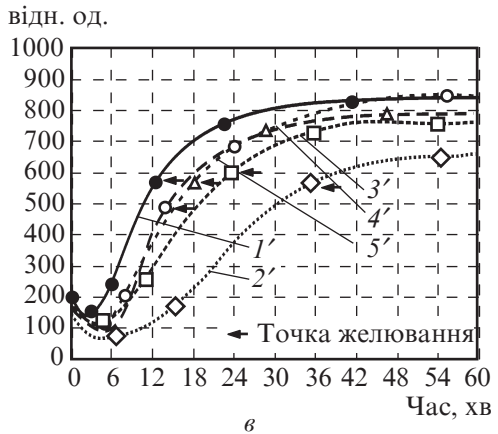
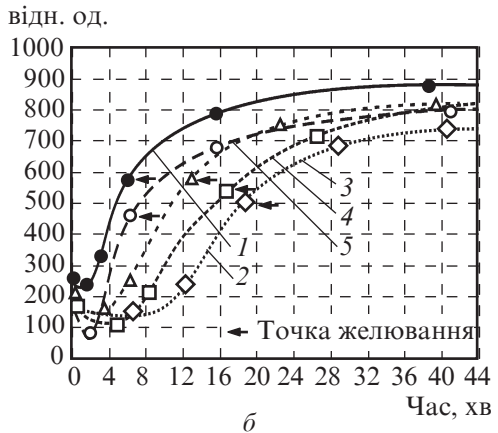
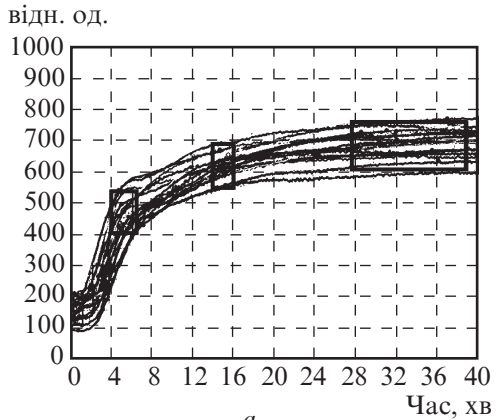
**Референтні показники  
низькочастотної п'єзоеластографії  
у досліджуваних групах**

Показник	Здорові добровольці	Хворі на ПТФС	
		1-ша група	2-га група
КТА	29,4 [25; 38]	77,2 [59,85; 83]**	53 [50,5; 55,5]**
ІКД	37,6 [32,5; 43,5]	58,5 [57,25; 61,63]**	73 [69; 77,75]**
ТЗ	7,6 [5,9; 9,2]	5,9 [5,53; 5,9]**	4,1 [4; 4,73]**
ІПЗ	16,75 [13,65; 19,65]	22 [22; 22,75]**	11 [10; 13,5]**
Т5	34 [27; 38]	40,5 [39,25; 41,75]**	18 [17,25; 18]**
МА	502,5 [466,5; 560,5]	658,5 [643,75; 700,25]**	360 [350; 377,5]**
ІРЛЗ	0,9 [0,1; 2,5]	0**	3,2 [3,05; 3,35]**
КСПА	2,35 [1,9; 2,8]	2,56 [2,43; 2,67]*	6,4 [5,73; 7,25]*

*Примітка.* \* — наявність статистично достовірної різниці між двома групами хворих; \*\* — наявність статистично достовірної різниці між двома групами хворих та групою здорових добровольців.

мінностями на етапах латерального складання та стабілізації поперечно зшитого фібрину (ПЗФ), що стало підставою для поділу обстежуваних хворих на 2 групи — «1» зі зміщенням НПТЕГ «вліво і вгору» — 12 осіб і «2» — «вліво і вниз» — 8 осіб (див. табл. 1).

Статистично значущі відмінності у сформованих групах виявляються на



*Рис. 1.* Низькочастотна п'єзоеластографія здорових добровольців до прийому (а), після прийому ривароксабану (б) та дабігатрану етексилату (в): 1 — фон; 2 — через 4 год; 3 — через 12 год; 4 — через 24 год; 5 — через 26 год; 1' — фон; 2' — через 4 год; 3' — через 8 год; 4' — через 12 год; 5' — через 16 год

всіх етапах фібриногенезу, як між собою, так і в групі здорових добровольців. Структурна (КТА, ІКД) і хронометрична (t3) гіперкоагуляція, зареєстрована в обох групах на протеолітичному етапі фібриногенезу, змінюється у 1-й групі хворих на хронометричну гіпокоагуляцію (t5) і структурну гіперкоагуляцію (МА) на етапах латерального складання та стабілізації ПЗФ, а в 2-й групі — на хронометричну (t5) гіперкоагуляцію і структурну гіпокоагуляцію (МА).

На нашу думку, виявлені стани ГП пов'язані з різними рівнями тромбінової активності КТА: у 1-й групі — 77,2 [59,9; 83] і 53 [51; 56] у 2-й, а також станом проти-згортальної — константа сумарної протизгортальної активності (КСПА) і сумарною літичною активністю — індекс ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ), статистично значущим посиленням у 2-й групі КСПА — 6,4 [5,7; 7,3] проти 2,6 [2,4; 2,7] у 1-й групі та ІРЛЗ — 3,2 [3, 0; 3,4] проти «0» відповідно.

Як видно з представлених у табл. 1 і на рис. 1 результатів після прийому дабігатрану етексилату і ривароксабану, пік антикоагулянтної дії препаратів зареєстровано через 4 год після прийому. При цьому часовий діапазон із 4 до 8 год у групах здорових добровольців і хворих на ПТФС 1-ї групи може бути охарактеризований як «гіпокоагуляційне плато», що не спостерігається у хворих на ПТФС 2-ї групи.

Водночас, як у здорових добровольців, так і у хворих на ПТФС обох груп ГП в алгоритмі оцінки НПТЕГ може бути охарактеризований як «зрушення вправо і вниз». У всіх обстежуваних групах динаміка таких показників НПТЕГ, як t2, КТА, t3, ІКД, статистично значуща ( $p < 0,01$ ). Найбільш виражені зміни спостерігаються у динаміці показника (t3) — точки желювання: зростає у здорових добровольців з 7,6 [5,9; 9,2] до 29 [27,6; 30,8] при прийомі дабігатрану етексилату і до 24 [22,9; 25,7] при прийомі ривароксабану; у хворих 1-ї групи з 5,9 [5,5; 5,9] до 28 [26,9; 30,3], а у 2-й групі з 4,1 [4,0; 4,73] до 21 [18, 8; 22,9] відповідно.

Поряд із хронометричною гіпокоагуляцією динаміка показників ІКД у всіх групах свідчить про «структурну гіпокоагуляцію» на протеолітичному етапі фібриногенезу (рис. 2).

Практично ідентична реакція ГП реєструється і на початкових етапах фібриногенезу — ініціації та ампліфікації/пропагації, а також латерального складання. Важливо відзначити два характерних факти — гіпокоагуляція (хронометрична і структурна) реєструється на піку дії препаратів, незалежно від початкового рівня ГП обстежуваних (див. табл. 1, рис. 1); «Lag-time» антикоагулянтного ефекту ривароксабану і дабігатрану етексилату становить 1 і 2 год відповідно (рис. 3).

Таким чином, отримані результати свідчать, що показники НПТЕГ: t2; КТА; t3; ІКД — можуть служити маркерами гіпокоагуляційного ефекту досліджуваних препаратів на ключових етапах фібриногенезу (ініціація, ампліфікація/пропагація, точка желювання).

## Висновки

1. Оцінка гемостатичного потенціалу «глобальним» тестом НПТЕГ забезпечує оперативність, доступність, інформативність і надійність дослідження.
2. Пік антикоагулянтної дії препаратів зареєстровано через 4 год після прийому, при цьому часовий діапазон з 4 до 8 год у групах здорових добровольців і хворих на посттромбофлебітичний синдром 1-ї групи може бути охарактеризований

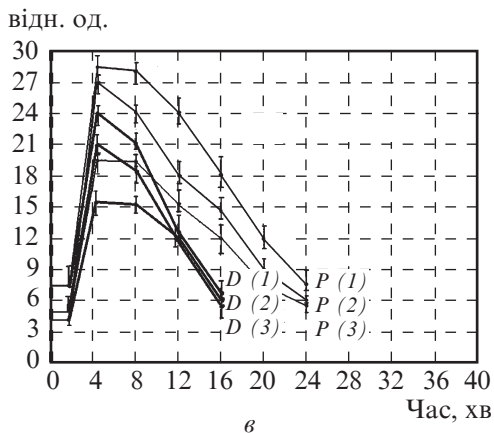
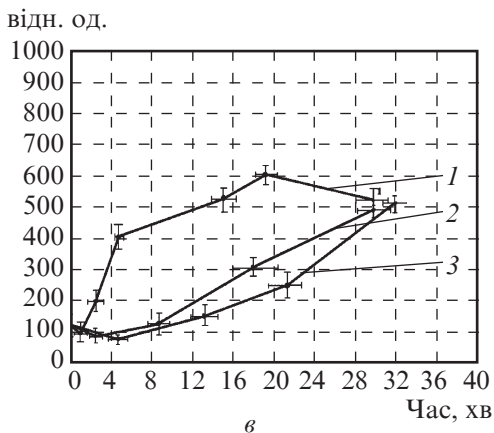
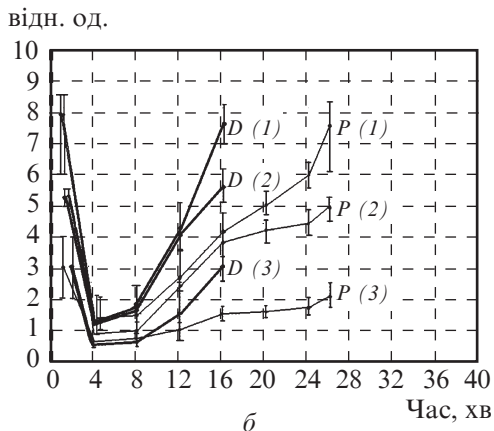
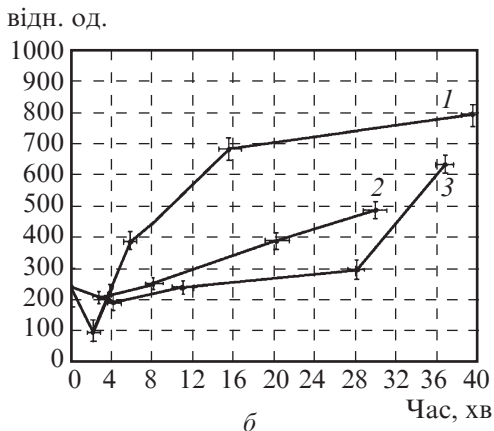
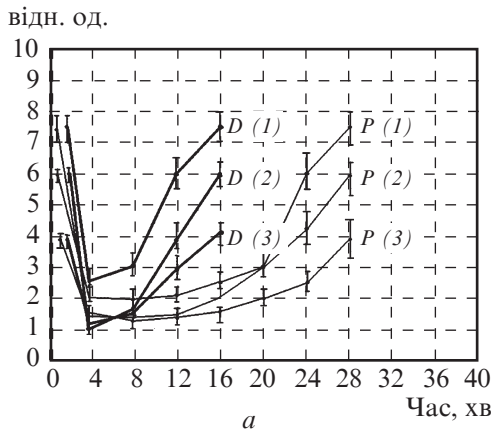
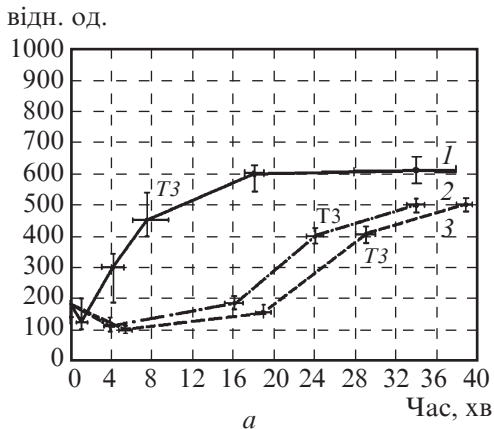


Рис. 2. Інтегральні показники низькочастотної тромбоеластографії на піку дії препаратів: а — здорових добровольців; б — хворих 1-ї групи; в — хворих 2-ї групи; 1 — фон; 2 — ривароксабан; 3 — дабігатрану етексилат

Рис. 3. Динаміка показників низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії, що використовуються для контролю за антикоагулянтною дією препаратів: а — точка желування; б — ІКД; в — КТА; P — ривароксабан, D — дабігатрану етексилат; 1 — здорові добровольці, 2 — хворі 1-ї групи; 3 — хворі 2-ї групи



як «гіпокоагуляційне плато», що не спостерігається у хворих на посттромбофлебітичний синдром 2-ї групи.

3. Динаміку показників НПТЕГ можна використовувати для контролю за антикоагулянтною дією препаратів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Яковлев В. М. Соединительнотканная дисплазия костной ткани / В. М. Яковлев, Р. С. Карпов, Е. Г. Бакулина. – Томск : STT, 2004. – 104 с.
2. *Efficacy of intraoperative cell salvage systems in pediatric idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion with segmental spinal instrumentation* / R. E. Bowen, S. Gardner, A. A. Scaduto [et al.] // *Spine*. – 2010. – Vol. 35. – P. 246–251.
3. *Predicting operative blood loss during spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis* / M. N. Ialenti, B. S. Lonner, K. Verma [et al.] // *J Pediatr Orthop*. – 2013. — Vol. 33 (4). – P. 372–376.
4. *Lipe B. Deficiencies of Natural Anticoagulants, Protein C, Protein S, and Antithrombin* / B. Lipe, D. L. Ornstein // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 365–368.
5. *Mooney J. F. Validity of Estimates of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Spinal Deformity Surgery* / J. F. Mooney, W. R. Barfield // *J Spine Deformity*. – 2013. – Vol. 1. – P. 21–24.
6. *The prevalence of abnormal preoperative coagulation tests in pediatric patients undergoing spinal surgery for scoliosis* / K. M. Ryan, K. O'Brien, I. Regan [et al.] // *Spine J*. – 2013. pii: S1529-9430(13)01381-8 2013.
7. *Reduction of mean arterial pressure at incision reduces blood loss in adolescent idiopathic scoliosis* / K. Verma, B. Lonner, L. Dean [et al.] // *Spine deformity*. – 2013. – Vol. 1. – P. 115–122.

#### REFERENCES

1. Yakovlev V.M., Karpov R.S., Bakulina E.G. *Soedinitelnaya displasia kostnoi tkani* [Connective-tissue dysplasia of the bone tissue]. Tomsk: STT, 2004. 104 p.
2. Bowen R.E., Gardner S., Scaduto A.A. et al. Efficacy of intraoperative cell salvage systems in pediatric idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion with segmental spinal instrumentation. *Spine* 2010; 35: 246-251.
2. Ialenti M.N., Lonner B.S., Verma K. et al. Predicting operative blood loss during spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 2013; 33 (4): 372-376.
3. Lipe B., Ornstein D.L. Deficiencies of Natural Anticoagulants, Protein C, Protein S, and Antithrombin. *Circulation* 2011; 124: 365-368.
4. Mooney J.F., Barfield W.R. Validity of Estimates of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Spinal Deformity Surgery. *J Spine Deformity* 2013; 1: 21-24.
5. Ryan K.M., O'Brien K., Regan I. et al. The prevalence of abnormal preoperative coagulation tests in pediatric patients undergoing spinal surgery for scoliosis. *Spine J* 2013. pii: S1529-9430(13)01381-8 2013.
6. Verma K., Lonner B., Dean L. et al. Reduction of mean arterial pressure at incision reduces blood loss in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine deformity* 2013; 1: 115-122.

Надійшла 18.12.2014