

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.273.53.036

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, Р.С. Кишинец, А.А. Козлов

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России

Резюме. Сформулированы критерии "идеального" антикоагулянта и показано соответствие известных на сегодняшний день прямых антикоагулянтов данным критериям. Приведены современные рекомендации по лабораторному мониторингу действия "старых" прямых антикоагулянтов (нефракционированного и низкомолекулярного гепарина) и прямых антикоагулянтов нового поколения (ингибиторы тромбина и фактора Ха) у больных различных групп риска. Показано, что новое поколение прямых антикоагулянтов имеет ряд преимуществ перед гепаринами, однако есть ряд серьезнейших вопросов, требующих уточнений, прежде всего, безопасность и эффективность у больных с почечной или печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, прямые антикоагулянты, лабораторный мониторинг, ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора Ха

MONITORING OF THE EFFICIENCY OF DIRECT ANTICOAGULANTS

A.L. Melkumyan, A.L. Berkovsky, R.S. Kishinets, A.A. Kozlov

Hematological Research Center, Moscow

Summary. The criteria of an "ideal" anticoagulant are formulated and the conformation of the direct anticoagulants known by the present time to these criteria is shown. Modern recommendations for laboratory monitoring of the effects of the "old" direct anticoagulants (nonfractionated and low-molecular heparins) and of the new generation direct anticoagulants (thrombin and factor Xa inhibitors) in patients of various risk groups are offered. The new generation direct anticoagulants have many advantages over heparins; however some aspects deserve special studies, specifically, the safety and efficiency in patients with hepatic or renal failure.

Key words: nonfractionated heparin, low-molecular heparins, direct anticoagulants, laboratory monitoring, thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors

В настоящее время в развитых странах тромбозы и тромбоэмболические осложнения остаются основной причиной заболеваемости и смертности. Тромбоз глубоких вен и связанные с ним осложнения (в первую очередь тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА) относятся к наиболее распространенным заболеваниям системы кровообращения представляющим опасность для жизни больных. Ежегодно в разных странах мира тромбоз глубоких вен и ТЭЛА диагностируют у 100—160 человек на 100 000 населения. Около 30% из них умирают в ближайший месяц, еще у 20% больных в течение последующих двух лет развивается рецидив заболевания [1], что свидетельствует о том, что тромбозы являются частой причиной заболеваемости и смертности населения [2, 3]. Риск тромбоэмболических осложнений высок у пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля [4]. По данным патолого-анатомических исследований, у 50—80% больных в течение последующих от ТЭЛА, это осложнение не было диагностировано [5]. Не получая адекватного лечения, многие больные умирают в первые часы от начала заболевания. Летальность среди не леченых пациентов достигает 40%, тогда как при проведении своевременной адекватной терапии она не превышает 10% [5, 6].

Для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений широко используются прямые антикоагулянтные препараты. Все они обладают достоинствами и недостатками при использовании в той или иной группе пациентов. Многочисленные затруднения, наблюдаемые при применении нефракционированного гепарина, стимулировали поиск но-

вых антикоагулянтов, которые не приводили бы к высокой частоте геморрагических осложнений, не вызывали бы активации тромбоцитов, развитие тромбоцитопении и были бы удобны в использовании. В последнее время синтезировано новое поколение прямых антикоагулянтных препаратов — ингибиторы фактора (Ф) Ха и тромбина, которые дают надежду на то, что разработка и внедрение в клиническую практику совершенного (эффективного, безопасного и удобного в применении) антикоагулянтного препарата возможны. В обзоре рассматриваются основные качества прямых антикоагулянтов, достоинства и недостатки при клиническом применении, методы мониторинга безопасности и эффективности.

J. Hirsh и соавт. [7], S. Naas [8] и A. Turpie [9, 10] сформулировали критерии идеального антикоагулянта:

- однократный ежедневный прием таблетированной формы препарата;
- высокая эффективность в отношении тромбоэмболических заболеваний;
- предсказуемый ответ;
- минимальная возможность геморрагических осложнений;
- отсутствие необходимости рутинного лабораторного мониторинга;
- широкий терапевтический диапазон;
- простой незатрудненный подбор дозы препарата;
- минимальное взаимодействие с принимаемой пищей или другими лекарственными препаратами;
- низкий уровень связывания с белками плазмы;
- эффективная ингибция факторов свертывания.

На наш взгляд, к этому перечню необходимо добавить наличие антагониста к используемому антикоагулянту.

Новое поколение прямых антикоагулянтов приближается к перечисленным критериям.

По механизму действия антикоагулянтные препараты подразделяются на антикоагулянты прямого и непрямого действия. Первые действуют путем непосредственного инги-

Для корреспонденции:

Мелкумян Анна Леоновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории стандартизации методов контроля препаратов плазмы ФГБУ Гематологического научного центра Минздрава России.

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.

Телефон: (495) 614-90-57.

E-mail: anna@renam.ru

бирования тромбина и других факторов свертывания, вторые нарушают синтез факторов свертывания.

К группе прямых антикоагулянтов относятся нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины — НМГ (надропарин, эноксапарин, дальтепарин и др.) и препараты избирательного действия, блокирующие тромбин или ФХа. К последней группе препаратов относятся специфические антагонисты тромбина — гирудин, бивалирудин (гирулог), аргатробан и др., прямые ингибиторы тромбина — дабигатран и др., непрямые или селективные ингибиторы ФХа — фондапаринукс, индрапаринукс, идрабиотапаринукс и др., прямые ингибиторы ФХа — ривароксабан, аписксабан, эдоксабан и др.

Прямые ингибиторы тромбина и ФХа назначают *per os*. Остальные прямые антикоагулянты (гепарины, специфические антагонисты тромбина и непрямые ингибиторы ФХа) вводят парентерально [11].

Гепарины. Антикоагулянтный эффект гепарина, как НФГ, так и НМГ, заключается в снижении фибринообразования за счет угнетения функции тромбина (ФIIa) и активированного ФХа. Антикоагулянтное действие гепарина происходит только при наличии в крови достаточного количества антитромбина (АТ). [12]. Гепарин в комплексе с АТ ингибирует и другие прокоагулянты — ФIа, ФXIа, ФXIIа. Кроме того, соединение гепарин—антитромбин способно снижать активность тромбоцитов [13]. Мол. масса гепаринов колеблется от 2000 до 30 000 Да, что определяется длиной мукополисахаридной цепочки.

НФГ представляет собой смесь гликозаминогликанов с большими колебаниями молекулярной массы — от 3 до 30 кДа (со средней мол. массой 15 кДа; 15—100 моносахаридных остатков) и выраженным отрицательным зарядом. Этот разброс приводит к вариабельности антикоагулянтной активности и фармакокинетики гепарина. Фактически только 30% исходного гепарина является высокоаффинной фракцией, к которой и относится почти вся антикоагулянтная активность. Остальные 70% массы НФГ представляют собой низкоаффинный гепарин, практически не обладающий антикоагулянтной активностью вследствие отсутствия в его структуре последовательности пентасахаридов, обеспечивающей связывание АТ [14]. Более того, высокомолекулярные звенья гепарина выводятся из крови быстрее, чем низкомолекулярные звенья [15].

НМГ получают путем деполимеризации НФГ, его мол. масса колеблется от 4 до 8 кДа. Уменьшение мол. массы до 5,4 кД (18—19 моносахаридных остатков) вызывает значительные качественные изменения активности гепарина. Фракции гепарина с мол. массой меньше этой величины после комплексообразования с АТ ингибируют ФХа (т.е. обладают только анти-Ха активностью, а гепарины с большей мол. массой инактивируют и тромбин (анти-IIa) и ФХа (анти-Xa). Для препаратов НМГ это отношение составляет 1:2—1:4, а для НФГ — 1:1 [14].

При получении НМГ используют различные методы, поэтому мол. масса и антикоагулянтная активность препаратов различаются. Последнее следует учитывать при подборе терапии. При выборе препаратов НМГ и режимов их применения следует руководствоваться данными об эффективности и безопасности конкретного препарата для каждого показания в отдельности.

Изменение мол. массы гепарина повлекло за собой изменения в фармакодинамике и фармакокинетики. Для НМГ характерны высокая биодоступность, большой период полужизни, меньшее связывание с белками, клетками крови, клетками эндотелия (что также обеспечивает длительную циркуляцию препарата в крови — в 2—4 раза дольше, чем НФГ), меньшая аффинность к фактору фон Виллебранда (что способствует уменьшению его влияния на тромбоциты и развитие тромбоцитопении, а следовательно, снижению частоты геморрагических осложнений при его применении [16], превалировании почечного клиренса над клеточным); это следует учитывать у больных с почечной недостаточностью.

Противотромботический эффект НМГ долго связывали исключительно с анти-Ха активностью, пока не выяснилось,

что только 30% активности НМГ осуществляется через АТ, а 70% — через ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), взаимодействие с кофактором гепарина II, ингибцию прокоагулянтного действия лейкоцитов, активацию фибринолиза, модуляцию сосудистого эндотелия (рецепторно и нерепепторнообусловленную). Именно поэтому у пациентов сохраняется "антитромботическое состояние" после подкожного введения профилактической дозы НМГ в течение 24 ч, несмотря на то, что уже через 12 ч после инъекции анти-Ха-активность не обнаруживается [17].

Гепарины имеют сравнительно быстрое начало действия и часто они являются первыми препаратами, которые используются при острых тромботических состояниях. При подкожном введении НФГ (гепарина натрия) действие препарата наступает через 40—60 мин, максимальная концентрация наблюдается через 3—4 ч, общее действие продолжается 8—12 ч. Пик действия гепарина натрия после подкожного введения наступает через 2—4 ч, длительность действия составляет 4—6 ч [18—20]. При однократном внутривенном введении действие наступает сразу и продолжается до 3 ч. Наиболее постоянный гипокоагуляционный эффект наблюдается при внутривенном введении. Период полувыведения из плазмы составляет 30—60 мин [21—23]. Процесс выведения гепарина состоит из быстрой и медленной фазы. В быстрой фазе эндотелиальные клетки и макрофаги связываются с гепарином, нейтрализуя его. Медленная фаза осуществляется путем выведения НФГ благодаря почечной фильтрации. НМГ же выводятся в основном почками, длительность циркуляции в крови на терапевтическом уровне в 2—4 раза больше, чем у НФГ [14].

Эффективность НФГ при подкожном введении ниже, чем при внутривенном введении, и является дозозависимой. Биодоступность подкожно введенных НМГ составляет приблизительно 90%, а НФГ — только около 30%. Эти свойства препаратов НМГ сделали возможным их подкожное эффективное введение [18, 19].

Вследствие высокой биодоступности, более длительного периода полужизни, отсутствия зависимости клиренса от дозы препарата антикоагулянтный эффект НМГ по сравнению с НФГ более предсказуем.

Возможными осложнениями действия гепаринов (чаще НФГ, чем НМГ) являются геморрагические проявления, гепарининдуцируемая тромбоцитопения, активация тромбоцитов, остеопороз, реже развитие некроза кожи, алопеция, анафилактические реакции, эозинофилия, повышение уровня печеночных трансаминаз, гипоальдостеронизм и как следствие натрийурия и гиперкальциемия [24—26].

Одним из нежелательных эффектов НФГ при длительном применении в больших дозах является истощение АТ, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза.

Пациенты, получающие НФГ в высоких дозах (более 35 000 ЕД ежедневно), подвержены высокому риску развития гепаринорезистентности [15, 27].

Потенциальные причины гепаринорезистентности: дефицит АТ, обусловленный наследственным дефицитом или приобретенным (ДВС-синдром, нефротический синдром, энтеропатии, снижение уровня АТ на фоне длительной терапии гепарином в результате потребления АТ), заболевания печени с нарушением синтеза АТ, повышение скорости выведения гепарина; увеличение связывания гепарина с белками плазмы (связывание НФГ с PF4 тромбоцитов); повышенное содержание FVIII; повышенная концентрация фибриногена; резистентность к гепарину, индуцированная лекарственными препаратами [15].

Мониторирование действия гепарина. Цель лабораторного контроля терапии НФГ, особенно применяемого в высоких дозах, заключается в минимизации риска развития кровотечений и оптимизации антитромботического лечения. Риск развития кровоточивости зависит также и от индивидуальных особенностей больного (возраст, масса тела, лекарственные взаимодействия, содержание белков, связывающих гепарин, и

др.). Для НМГ существенно функциональное состояние почек у больного. Дозировка НМГ должна подбираться индивидуально, клиницисты должны быть уверены в правильности результатов измерений активности гепарина [14].

Мониторирование эффективности НФГ. Стандартизованные методы определения гепарина представлены в Европейской, Британской и Американской (США) фармакопеях. К ним относятся методы активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), хромогенные способы измерения степени ингибирования ФХа и тромбина комплексом АТ — гепарин (анти-Ха- и анти-Па-активности гепарина).

Тестирование НФГ чаще всего осуществляется коагулологическими методами (определение АЧТВ, тромбинового времени или активированного времени свертывания). Наиболее распространен коагулологический метод определения АЧТВ, к достоинствам которого относятся простота проведения, возможность измерения с помощью автоматических анализаторов. В то же время, несмотря на то что метод является функциональным, непосредственно оценивающим антикоагулянтную активность, он может давать погрешности измерений вследствие разного содержания у больного факторов свертывания, искажающих антикоагулянтное действие гепарина, а также из-за вариабельности состава применяемых при тестировании реагентов [14].

При несоответствии результатов АЧТВ установленной норме и эффекту гепарина необходимо применение более специфических методов. Специфический мониторинг НФГ может быть осуществлен по одному гемостатическому фактору коагулологическим или хромогенным методом измерения анти-Ха- и анти-Па-активности НФГ. Однако эти методы не являются общепринятыми в клинической практике вследствие высокой стоимости тестов. Определение НФГ может также быть проведено с помощью инактивации гепарина протаминсульфатом или полибренном [14]. Терапевтическая концентрация гепарина 0,2—0,4 МЕ/мл, определенная по тесту титрования протамина, но это исследование недоступно для рутинного выполнения в каждой лаборатории, поэтому 1,5—2,5-кратное увеличение АЧТВ приблизительно соответствует терапевтическому уровню [28]. Некоторые рандомизированные исследования и метаанализы ставят под сомнение ценность АЧТВ в оценке эффективности гепаринотерапии, так как эти исследования не подтвердили связи между уровнем АЧТВ и клиническим результатом; АЧТВ остается наиболее часто используемым методом мониторинга антикоагулянтного эффекта гепарина [18, 19, 29]. Кроме того, даже при наличии связи содержания АЧТВ и его клинической эффективности ценность этого теста ограничена из-за отсутствия стандартизации контроля гепаринотерапии вследствие различия в реагентах, приборах и методиках определения. Реактивы АЧТВ от разных производителей и даже различные серии реагента одного производителя показывают клинически значимую вариабельность концентрации гепарина при использовании теста нейтрализации протамином. Показано, что при концентрации гепарина в плазме 0,3 ЕД/мл значение АЧТВ в разных лабораториях колеблется от 48 до 108 с. С использованием современных реагентов при терапевтических концентрациях гепарина в плазме крови (0,3—0,7 МЕ/мл анти-Ха-активности, по разным данным, АЧТВ превышает норму в 1,6—2,7 раза, а то и в 3,7—6,2 раза. Поэтому, стандартизация АЧТВ должна производиться в каждой лаборатории для каждой партии реактивов НФГ согласно терапевтической концентрации гепарина в плазме крови (0,3—0,7 МЕ/мл анти-Ха-активности. Диапазон 0,3—0,7 МЕ/мл анти-Ха-активности соотносится с титрованием 0,2—0,4 МЕ/мл протамина [15].

Опосредованно антикоагулянтное действие НФГ может контролироваться измерением концентрации фибриногена, протромбина, ФV, ФVII, ФIX, ФX, ФXI и ФXII, поскольку гепарин оказывает антикоагулянтное действие на внутренний и общий пути свертывания крови, к которым относятся перечисленные факторы [30].

Для мониторинга антикоагулянтного действия гепарина могут использоваться и другие тесты. Так, активированное время свертывания (activated clotting time — АСТ) используется при назначении высоких доз НФГ во время чрескожной коронарной ангиопластики или во время операций на открытом сердце.

Интересно, что только в 3 из 16 исследований при сравнении НФГ и НМГ была использована стандартизация АЧТВ. Следовательно, у части пациентов дозы НФГ могли быть недостаточными, а значит, эффективность гепарина в этих исследованиях могла быть недооценена [31]. Кроме того, дополнительные изменения вносят условия хранения препарата, способ центрифугирования плазмы и другие факторы преаналитического этапа, а также метод определения сгустка, используемые в каждом тесте. Соответственно, в каждой лаборатории должна производиться стандартизация преаналитических действий [14].

Для получения сопоставимых результатов при мониторинге гепаринотерапии с использованием различных АЧТВ-реагентов диагностические лаборатории должны сами определить чувствительность теста АЧТВ к НФГ. Стандартизация теста АЧТВ, "нейтрализующая" различие чувствительности АЧТВ-реагента к гепарину, осуществляется следующими рекомендуемыми Колледжем американских патологов способами.

В испытуемой пробе определяют гепарин по анти-Ха-активности для установления корреляции между активностью гепарина и величиной АЧТВ, получаемой с новым реагентом. При переходе лаборатории на новый АЧТВ-реагент применяется кумулятивный суммарный метод. Суть метода заключается в выборе реагента, чувствительность которого близка к систематически определяемым значениям чувствительности предшествующего реагента. Различие значений АЧТВ нового и предшествующего реагента должно быть менее 5—7 с. Тогда терапевтическая область значений АЧТВ при мониторинге гепаринотерапии не требует пересмотра. Авторы рекомендуют проводить установление терапевтических пределов для каждого вновь используемого в лаборатории АЧТВ-реагента с помощью коммерческих аттестованных по анти-Ха активности гепариновых плазм. Должны быть определены значения АЧТВ в образцах плазмы, содержащих 0,3 (0,2—0,4) анти-Ха ЕД/мл и 0,7 (0,6—0,75) МЕ/мл анти-Ха-активности. Эти значения АЧТВ принимают за границы терапевтической области гепаринотерапии. При мониторинге гепаринотерапии результаты определения АЧТВ принято выражать в виде индекса АЧТВ, т.е. отношения значения АЧТВ испытуемого образца к АЧТВ контроля [14].

При использовании АЧТВ в качестве контроля за анти-тромботическим действием НФГ рекомендовано определять уровень АЧТВ через 6 ч после болюсного введения первой дозы НФГ и далее каждые 6 ч, пока АЧТВ не установится в пределах 46—70 с. Переходить на более редкие определения АЧТВ (1 раз в 24 ч) можно со 2-х суток от начала терапии НФГ и не ранее того, как в двух последовательных анализах будут достигнуты терапевтические значения этого показателя, с регулированием дозировки при необходимости [32]. Кроме того, определение АЧТВ (и коррекцию дозы НФГ) следует проводить при существенном изменении состояния пациента.

Мониторирование НФГ у пациентов с гепаринорезистентностью. О резистентности к гепарину говорят при необходимости применения больших доз гепарина (более 35 000 МЕ/сут) для достижения терапевтического значения АЧТВ. В крупном рандомизированном исследовании M. Levine и соавт. [33] осуществляли лабораторный контроль действия гепарина у пациентов с венозной тромбозом, получающих НФГ в высоких дозах — от 35 000 МЕ/сут внутривенно. В одной группе пациентов антикоагулянтный контроль за действием гепарина осуществляли при помощи мониторинга АЧТВ (поддерживали уровень 60—85 с), в другой — при помощи определения уровня анти-Ха-активности (поддерживали уровень 0,35—0,7 МЕ/мл анти-Ха-активности). В обеих группах уровень гепарина в крови составлял 0,2—0,4 МЕ/мл анти-

Ха-активности по титрованию протаминам. Авторы пришли к выводу, что подбор дозы гепарина на основании результатов анти-Ха-активности обуславливает назначение меньшей дозы гепарина, что в результате приводит к меньшему риску геморрагических осложнений. Лабораторный контроль за антикоагулянтной активностью НФГ у пациентов с гепаринорезистентностью должен осуществляться не определением АЧТВ, а при помощи измерения анти-Ха активности и поддерживаться в диапазоне 0,3—0,7 МЕ/мл анти-Ха-активности [15]. Также метод определения анти-Ха-активности должен использоваться для мониторинга действия гепарина у пациентов, у которых в анамнезе был обнаружен волчаночный антикоагулянт [34].

Мониторирование НМГ. До появления НМГ контроль терапии преследовал цель обеспечения адекватной дозы НФГ во избежание опасных геморрагических осложнений. При профилактическом применении НМГ практически не существует проблемы геморрагических осложнений, однако весьма актуален контроль эффективности препарата. Применение НМГ при неосложненной терапии требует назначения больших доз [35].

Европейской фармакопеей 4 рекомендован хромогенный метод количественной идентификации НМГ по измерениям анти-Ха- и анти-Па-активности. Метод (хромогенный или амидолитический) позволяет измерять ингибиторную активность гепарина в препаратах и субстанциях НМГ как по конечной точке, так и по кинетике процесса. В качестве реагентов используют тромбин (ФIIa), ФХа и АТ, а также специфические для тромбина и ФХа хромогенные субстраты. В последующем метод был модифицирован добавлением в анализируемую пробу с гепарином экзогенного АТ, что обеспечивает подавление влияния на результаты измерений вариаций концентрации АТ в плазме больных [14].

Метод определения активности гепарина основан на способности комплекса АТ—гепарин нейтрализовать ФХа или ФIIa. Активность гепарина определяют в плазме, добавляя к ней избыток АТ, ФХа или тромбина. При этом происходит ингибирование активированных факторов комплексом АТ—гепарин пропорционально количеству гепарина в плазме. Оставшееся количество ФХа или тромбина катализирует отщепление п-нитроанилина от специфического для каждого фермента синтетического хромогенного субстрата. Абсорбция свободного п-нитроанилина, определяемая при 405 нм, обратно пропорциональна активности гепарина в плазме. Метод характеризуется повышенной точностью по сравнению с коагулологическим тестированием и обладает высокой чувствительностью — 0,01 МЕ/мл [14].

Коагулологический метод определения анти-Ха-активности гепарина также основан на ингибировании ФХа. Принцип метода заключается в клоттинговом измерении количества нейтрализованного ФХа, которое прямо пропорционально концентрации гепарина при избыточном содержании АТ в пробе. Метод характеризуется высокой чувствительностью к гепарину (до 0,01 МЕ/мл анти-Ха-активности) [14].

Учитывая механизмы действия НМГ и результаты их применения в клинической практике, большинство исследователей считают, что нет необходимости в частом лабораторном контроле при использовании НМГ даже в лечебных целях, не говоря уже о профилактическом применении НМГ [36].

Определение анти-Ха-активности в плазме больных является практически единственным способом измерения активности НМГ. Анализ с помощью АЧТВ малоинформативен, так как увеличение АЧТВ для НМГ минимально. Как минимум один раз в месяц необходим лабораторный контроль действия НМГ [37]. Эта рекомендация распространяется на применение НФГ в небольших дозах подкожно и НМГ при профилактике тромбоза глубоких вен [14].

Регулярный контроль анти-Ха-активности требуется у пациентов с почечной недостаточностью, ожирением, низкой массой тела (менее 50 кг), антифосфолипидным синдромом, а также при беременности, особенно у женщин с высоким риском тромбозомболических осложнений [17, 38].

Большое значение в определении показаний к антикоагулянтной терапии, контроля ее эффективности и коррекции дозы имеет определение маркеров тромбофилии: D-димера, комплекса тромбин — АТ (ТАТ), фрагментов F1 + 2 протромбина [17].

Профилактической дозой НМГ считается 0,1—0,3 ЕД/мл анти-Ха-активности, терапевтической — 0,3—0,7 ЕД/мл анти-Ха-активности [39].

Разработаны нормограммы дозирования НМГ в зависимости от результатов теста анти-Ха-активности [37]. Необходимо учитывать, что дозы разных НМГ не являются взаимозаменяемыми [40—42].

В 2002 г. научным комитетом по стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу, субкомитетом по контролю антикоагулянтной терапии были изданы рекомендации по мониторингу гепаринотерапии (как НФГ, так и НМГ):

1. Мониторинг введения профилактических доз НФГ не обязателен.

2. Оценка анти-Ха-активности должна применяться для выявления аккумуляции препарата (накопления, насыщения) и риска передозировки при тяжелой почечной недостаточности.

3. Рутинный мониторинг введения терапевтических доз НМГ не обязателен.

4. Для мониторинга лечения НФГ необходимо использование АЧТВ. Каждая лаборатория должна осуществлять калибровку теста.

5. Использование анти-Ха-активности может применяться для оценки фармакокинетики НМГ при лечении тромбозов в тех случаях, когда не может быть использован подбор дозы НМГ по массе тела пациента, особенно у больных с тяжелой почечной недостаточностью, у беременных, новорожденных и младенцев. Анализ анти-Ха-активности может быть также полезен для оценки риска непрогнозируемых кровотечений у пациентов, получающих НМГ.

6. В случае использования теста анти-Ха-активности для мониторинга эффективности НМГ возможна оценка антитромботического эффекта НМГ и риска возникновения кровотечений [43, 44].

Таким образом, оптимальный лабораторный мониторинг действия препаратов гепарина позволяет контролировать эффективность и безопасность лечения и профилактики тромботических состояний, минимизировать побочные эффекты и достигать максимального терапевтического результата.

Общая характеристика новых прямых антикоагулянтных препаратов

Прямые ингибиторы тромбина

Специфические антагонисты тромбина, такие как гирудин и бивалирудин (гирулог), лепирудин и др., непосредственно ингибируют растворенный и связанный в сгустке тромбин. Их антикоагулянтное действие не зависит от АТ. Эти препараты не связываются с белками плазмы, не влияют на агрегацию тромбоцитов и не вызывают развития гепарининдуцируемой тромбоцитопении [17, 45]. Если терапевтическая концентрация гепарина подавляет только 20—40% связанного в сгустке тромбина, то терапевтическая концентрация прямых ингибиторов тромбина подавляет 70% тромбина [46].

Дабигатран — пероральный ингибитор тромбина, характеризуется быстрым всасыванием, отсутствием пищевого и лекарственного взаимодействия. Антикоагулянтный эффект начинается уже через 0,5—2 ч после приема [47]. Кроме того, дабигатран обладает низкой биодоступностью (6,5%), низкой (34—35%) способностью связываться с белками плазмы. Выведение препарата происходит в основном через почки (85%) в неизменном виде [48].

Ингибиторы ФХа. К непрямым или селективным ингибиторам ФХа относятся фондапаринукс, индрапаринукс, идрабиотапаринукс и др.

Фондапаринукс — синтетический пентасакхарид, является антитромбинзависимым непрямым ингибитором активирован-

ного ФХа, не подавляющим собственно тромбин. Специфическое действие, направленное против ФХа, в 7 раз превышает таковое НМГ [49]. Вследствие 100% биодоступности после подкожного введения и периода полужизни 17 ч препарат достаточно вводить 1 раз в день подкожно. Фондапаринукс не образует комплексов с тромбоцитарным фактором 4 и соответственно не вызывает тромбоцитопении при его применении. Около 70% фондапаринукса выводится в неизменном виде через почки. Риск развития кровотечений на фоне использования фондапаринукса повышается при почечной недостаточности, что является противопоказанием к назначению препарата при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, а также при низкой массе тела (при этом необходимо понизить дозу). Фондапаринукс рекомендован Европейской и Американской ассоциацией кардиологов для использования при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST на ЭКГ и без него), а также для профилактики ТЭЛА [50].

Индрапаринукс — синтетический аналог фондапаринукса, отличается более сильным связыванием с ФХа и более продолжительным действием, благодаря чему его можно вводить один раз в неделю [51]. Рандомизированное исследование его эффективности в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий по сравнению с антагонистами витамина К (AMADEUS), однако, было прекращено в связи со значительным преобладанием кровотечений при применении нового препарата, хотя он и не был менее эффективным. Клинические испытания этого препарата у другой категории пациентов продолжаются [52].

К **прямым** ингибиторам ФХа, применяемым перорально, относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и др.

Большая программа проведенных клинических экспериментальных исследований показала, что на сегодня ривароксабан является оптимальным прямым ингибитором ФХа. Принимают препарат один раз в сутки. Его антикоагулянтный эффект не зависит от уровня АТ. Он характеризуется высокой (80—100%) биодоступностью, быстрым началом действия — через 2—4 ч 92—95% ривароксабана связывается с белками плазмы (альбумин). Ривароксабан имеет двойной путь выведения: с мочой (50%) и калом/желчью (50%), период полувыведения составляет 7—11 ч [48].

Рутинный лабораторный мониторинг антикоагулянтного эффекта препаратов нового поколения прямых антикоагулянтов не является обязательным, поскольку прямые ингибиторы тромбина и ФХа характеризуются низкой межиндивидуальной вариабельностью, относительно коротким временем полужизни (менее 17 ч); отмечено только несколько случаев лекарственного взаимодействия (показано в фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях препаратов) [53—56]. Критериями же для соответствующего лабораторного мониторинга являются межиндивидуальная вариабельность препарата, установленное терапевтическое направление и доказанная важность терапевтического мониторинга препарата. Дискуссия по проблеме лабораторного мониторинга новых антикоагулянтов имела следствием следующий консенсус: в неселективных группах пациентов определение антикоагулянтного эффекта препарата после назначения терапевтической дозы может быть необходимым при особых обстоятельствах, таких как:

- ишемический тромбоз сосудов головного мозга (инсульт);
- кровотечение (как осложнение терапии);
- тяжелая травма;
- пожилой возраст пациента;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- прогрессирующая печеночная недостаточность;
- значительное лекарственное взаимодействие [57, 58].

Общие и специфические коагуляционные тесты в лекарственном мониторинге новых антикоагулянтов

Для оценки фармакодинамического эффекта антикоагулянтов используются следующие клоттинговые методы — АЧТВ, протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ)

и их вариации с разбавлением, тесты, определяющие ингибицию ФIIa и анти-Ха-активность, а также функциональные тромбингенерирующие тесты (thrombin generation tests) [59].

Бивалирудин и лепирудин. В работе В. Salmela и соавт. [58] проанализировано действие лепирудина и бивалирудина посредством оценки производимых лабораторных исследований — экаринового хромогенного метода (Ecarin chromogenic assay) и анти-ФIIa-активности. Преимуществом этих хромогенных методов перед АЧТВ, или времени образования сгустка, индуцируемого протромбиназой (prothrombinase-induced clotting time, PiCT, Pefak, "Pentapharm", Швейцария), является независимость их результатов от наличия волчаночного антикоагулянта или варфарина в плазме больного [60]. По длительности ТВ также можно определить терапевтическую концентрацию лепирудина, которое также не зависит от наличия волчаночного антикоагулянта или препарата варфарина в плазме пациента, принимающего прямые ингибиторы тромбина [58].

Дабигатран. Плазменная концентрация дабигатрана может косвенно отражаться в рутинных коагуляционных тестах — АЧТВ и ПВ. Показано, что при повышенной концентрации препарата показатель АЧТВ выводится на определенное плато, что может приводить к недооценке истинной концентрации дабигатрана [61, 62]. АСТ также нечувствительно к повышенной концентрации дабигатрана [62]. Наилучшим критерием оценки действия дабигатрана является тромбинспецифическое ТВ и экариновое время (ЕСТ), но особенно высокочувствительным к действию дабигатрана является разбавленное время образования тромбина (diluted thrombin time), которое дает количественную оценку действия дабигатрана, — HemoClot (Hyphen BioMed, "Neuville-sur-Oise", Франция) [62]. ЕСТ является специфическим тромбингенерирующим тестом, который линейно отображает концентрацию прямых ингибиторов тромбина [58, 62]. Несмотря на то что традиционный метод оценки эффективности АЧТВ малочувствителен к действию дабигатрана, а чувствительность метода ПВ еще меньше, оба этих теста должны быть включены в перечень методов оценки состояния гемостаза пациента, получающего дабигатран. Разбавленное время образования тромбина (HemoClot) кажется многообещающим тестом для количественной оценки действия дабигатрана в дополнение к тесту ЕСТ, однако оба этих метода должны быть стандартизованы для оценки действия дабигатрана [58].

Фондапаринукс. Препарат не влияет на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как ТВ, ПВ/МНО. В высоких концентрациях он способен слабо влиять на АЧТВ. Не требует рутинного лабораторного мониторинга вследствие предсказуемости эффекта, однако для мониторингования действия препарата в особых ситуациях может использоваться анализ анти-Ха-активности [63].

Ривароксабан. Рутинные коагуляционные тесты не подходят для определения концентрации ривароксабана. ПВ и в меньшей степени АЧТВ увеличиваются, но не отражают в должной степени действие препарата [64]. Это увеличение может быть транзиторным и зависеть от времени взятия крови на анализ после приема препарата. Результаты ПВ и АЧТВ также могут зависеть от используемого реагента [64, 65]. Метод ПВ должен быть прокалиброван в каждой лаборатории для определения эффекта ривароксабана [64]. Использование МНО для калибровки ривароксабана рекомендовано только одним исследовательским центром, для подтверждения этих данных нужны мультицентровые исследования [58]. Тест PiCT более чувствителен для оценки действия ривароксабана, чем ПВ [64]. Ривароксабан в зависимости от концентрации увеличивает время образования сгустка и ингибирует генерацию тромбина [64, 66]. Ривароксабан редуцирует пик тромбиновой генерации, высокая концентрация препарата почти полностью подавляет образование тромбина (по данным автоматизированной тромбограммы) [49]. Хромогенный метод анти-Ха-активности, специально калиброванный для ривароксабана, является перспективным объектом дальнейших исследований [59, 66, 67].

Апикабан. Препарат в минимальной степени пролонгирует АЧТВ [68]. ПВ не является подходящим параметром для оценки действия апикабана вследствие его относительно низкой чувствительности и различий результатов ПВ в разных клинических лабораториях. При использовании анти-Ха-активности исследователи отметили почти эквивалентную корреляцию этого показателя с концентрацией апикабана в плазме [69]. Этот метод, который применим для оценки действия НМГ, должен быть подтвержден дополнительными исследованиями как метод оценки действия апикабана.

Итак, несмотря на то что доступные общие коагуляционные тесты (ПВ, АЧТВ и ТВ) в целом нечувствительны к эффекту новых прямых антикоагулянтных препаратов, они также могут помочь в оценке воздействия указанной группы препаратов на систему гемостаза, отражая их концентрацию в крови больного. Более того, стандартное ТВ исключает эффект воздействия ингибиторов тромбина. В особых случаях при помощи определенных методов исследования разбавленное ТВ, ЕСТ, анти-Па- или анти-Ха-активность можно произвести количественное определение антикоагулянтного эффекта препаратов. Вместе с тем, до сих пор не установлен терапевтический диапазон дозирования новых антикоагулянтных препаратов [58]. Отсутствие специфического антидота и лечебной тактики, зависящей от клинической ситуации, делает использование новых антикоагулянтов для применения перорально небезопасным для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Постмаркетинговое наблюдение за действием этой группы препаратов и регистрация геморрагических осложнений имеет чрезвычайно важное значение.

Таким образом, в последние годы появился и показал свою эффективность целый ряд новых прямых пероральных антикоагулянтов — ингибиторов тромбина и ФХа. Проведены сотни исследований, многие пациенты в разных странах уже пролечены, но есть ряд серьезнейших вопросов, требующих уточнения, прежде всего это безопасность и эффективность у пациентов различных групп риска. Перед исследователями поставлена сложная задача, но есть надежда на то, что поиск идеального антикоагулянта увенчается успехом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириченко А.И., Гельфанд Б.Р. Профилактика венозных тромбозомических осложнений. В кн.: Савельев В.С., ред. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001: 390—408.
2. Ferro J.M. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol.* 2003; 2(3): 177—88.
3. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 242—50.
4. Саенко В.Ф., Сухарев И.И., Гомоляко И.В., Влайков Г.Г. Профилактика тромбозомических осложнений в хирургии: Методические рекомендации. Киев; 1997.
5. Caprini J.A., Tapson V.F., Hyers T.M., Waldo A.L., Wittkowsky A.K., Friedman R. Treatment of venous thromboembolism: adherence to guidelines and impact of physician knowledge, attitudes, and beliefs. *J. Vasc. Surg.* 2005; 42: 726—33.
6. Stevanovic G., Tucakovic G., Dotlic R., Kanjuh V. Correlation of clinical diagnoses with autopsy findings: a retrospective study of 2145 consecutive autopsies. *Hum. Pathol.* 1986; 17: 1225—30.
7. Hirsh J., O'Donnell M., Weitz J.J. New anticoagulants. *Blood.* 2005; 105(2): 453—63.
8. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2008; 25(1): 52—60.
9. Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2007; 29: 155—65.
10. Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27(6): 1238—47.
11. Turpie A.G., Esmon C. Venous and arterial thrombosis — pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb. Haemost.* 2011; 105(4): 586—96.
12. Abildgaard U. Inhibition of thrombin fibrinogen reaction by heparin and purified cofactor. *Scand. J. Haematol.* 1968; 5: 440—53.
13. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбозов глубоких вен. Трудный пациент. 2008; 10. http://www.t-patient.ru/archive/tp10-08/tp10-08_495.html.
14. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Козлов А.А. Методы определения активности гепарина. Методическое руководство. М.: РПК Принтинприм; 2011.
15. Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3,Suppl.): 188S—203S.
16. Панченко Е.П. Возможности применения гепаринов с низкой молекулярной массой в кардиологии. *Consilium Medicum: Сердечная недостаточность.* 2000; 4: 144—7.
17. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньюшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА; 2007.
18. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V.; American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: heparin. A statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21(7): e9-9.
19. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G., Anand S.S., Halperin J.L., Raschke R., et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001; 119(1, Suppl.): 64S—94S.
20. Метелуца В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 2002.
21. Эмануэль В.Л., Гриценко В.В., ред. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных: Методические рекомендации. СПб.: СПбГМУ; 2002.
22. Машковский М.Д. Лекарственные средства. т.1. Харьков; 1998.
23. Справочник ВИДАЛЪ. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармсервис; 1998.
24. Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1(7): 1471—8.
25. Niccolai C.S., Hicks R.W., Oertel L., Francis J.L.; Heparin Consensus Group. Unfractionated heparin: focus on a high-alert drug. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(8, Pt 2): 146S—155S.
26. Zidane M., Schram M.T., Planken E.W., Erwin W., Planken M., Molendijk W.H., et al. Frequency of major hemorrhage in patients treated with unfractionated intravenous heparin for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2369—73.
27. Rondina M.T., Pendleton R.C., Wheeler M., Rodgers G.M. The treatment of venous thromboembolism in special populations. *Thromb. Res.* 2007; 119: 391—402.
28. Nelson D.E. Current considerations in the use of the APTT in monitoring unfractionated heparin. *Clin. Lab. Sci.* 1999; 12(6): 359—64.
29. Granger C.B., Hirsch J., Califf R.M., Col J., White H.D., Betriu A., Woodlief L.H. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation.* 1996; 93: 870—8.
30. Francis J.L., Groce J.B.3rd; Heparin Consensus Group. Challenges in variation and responsiveness of unfractionated heparin. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(8, Pt 2): 108S—119S.
31. Raschke R., Hirsh J., Guidry J.R. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(9): 720—4.
32. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., Califf R.M., Cheitlin M.D., Hochman J.S., et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation.* 2002; 106(14): 1893—900.
33. Levine M.N., Hirsh J., Gent M., Turpie A.G., Cruickshank M., Weitz J., et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 49—56.
34. Olson J.D., Arkin C.F., Brandt J.T., Cunningham M.T., Giles A., Koepke J.A., Witte D.L. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 122(9): 782—98.
35. Чарная М.А., Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009.
36. Messmore H.L., Coyne E., Wehrmacher W.H., Demir A.M., Fareed J. Studies comparing low molecular weight heparin with heparin for the treatment of thromboembolism: a literature review. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10(9): 1001—10.
37. Key N., Makris M., O'Shaughnessy D., Lillicrap D., eds. Practical hemostasis and thrombosis. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
38. Gerlach A.T., Pickworth K.K., Seth S.K., Tanna S.B., Barnes J.F. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy.* 2000; 20: 771—75.
39. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J.; American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic

- therapy: American College of Chest Physicians' evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) Chest. 2008; 133 (6, Suppl.): 110S—112S.
40. Burnett B. Practical considerations in the use of low-molecular-weight heparin. Park Nicollet Bulletin N 1. 1998: 17—25.
 41. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. Haemostasis. 1996; 26 (Suppl. 2): 24—38.
 42. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins. N. Engl. J. Med. 1997; 337(10): 688—98.
 43. Baglin T., Barrowcliffe T. W., Cohen A., Greaves M.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Br. J. Haematol. 2006; 133(1): 19—34.
 44. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Thromb. Haemost. 2002; 87(1): 163—4.
 45. Brown C.H. A new era of anticoagulation factor Xa and direct thrombin inhibitors. U.S. Pharmacist. 2007; 32(3): HS-35-HS-48.
 46. Weitz J.I., Hudiba M., Massel D., Maraganore J., Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibitor by heparin-antithrombin III-independent inhibitors. J. Clin. Invest. 1990; 86(2): 385—91.
 47. Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G., Simmers T.A., Nagarakanti R., Parcham-Azad K., et al. Dabigatran with or without warfarin alone with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am. J. Cardiol. 2007; 100(9): 1419—26.
 48. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. Hamostaseologie. 2011; 31(1): 21—7.
 49. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., Agnelli G., Bachmann F., Baigent C., et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. Eur. Heart J. 2007; 28(7): 880—913.
 50. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2008; 29(23): 2909—45.
 51. Amadeus Investigators; Bousser M.G., Bouthier J., Büller H.R., Cohen A.T., Crijns H., et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonist for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2008; 371(9609): 315—21.
 52. Onu J.I., Герш Б.Дж. Лекарства в практике кардиолога: Пер. с англ. М.: Рид Эливер; 2010.
 53. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. Annu. Rev. Med. 2011; 62: 41—57.
 54. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin. Pharmacokinet. 2009; 48(1): 1—22.
 55. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z., He K., Zhang H., Humphreys W.G., et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab. Dispos. 2009; 37(1): 74—81.
 56. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin. Pharmacokinet. 2008; 47(5): 285—95.
 57. Bounameaux H., Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. J. Thromb. Haemost. 2010; 8(4): 627—30.
 58. Salmela B., Joutsu-Korhonen L., Armstrong E., Lassila R. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance, and coagulation analysis. Semin. Thromb. Hemost. 2012; 38(1): 23—30.
 59. Dempfle C.E., Borggrefe M. Do we need thrombin generation assays for monitoring anticoagulation? Thromb. Haemost. 2008; 100(2): 179—80.
 60. Guy S., Kitchen S., Laidlaw S., Cooper P., Woolley A., Maclean R. The use of ecarin chromogenic assay and prothrombinase induced clotting time in the monitoring of lepirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Br. J. Haematol. 2008; 142(3): 466—68.
 61. Lindahl T.L., Baghaei F., Blixter I.F., Gustafsson K.M., Stigendal L., Sten-Linder M., et al.; Expert Group on Coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. Thromb. Haemost. 2011; 105(2): 371—8.
 62. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb. Haemost. 2010; 103(6): 1116—27.
 63. Furugohri T., Isobe K., Honda Y., Kamisato-Matsumoto C., Sugiyama N., Nagahara T., et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: *in vitro* and *in vivo* pharmacological profiles. J. Thromb. Haemost. 2008; 6(9): 1542—9.
 64. Samama M.M., Martinoli J.L., LeFlem L., Guinet C., PluBureau G., Depasse F., Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb. Haemost. 2010; 103(4): 815—25.
 65. Hillarp A., Baghaei F., Fagerberg Blixter I., Stigendal L., Sten-Linder M., Strandberg K., Lindahl T. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. J. Thromb. Haemost. 2011; 9(1): 133—9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04098.x.
 66. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F., Kubitzka D., Becka M., Breddin H.K., Harder S. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. J. Clin. Pharmacol. 2007; 47(11): 1398—407.
 67. Lindhoff-Last E., Samama M.M., Ortel T.L., Weitz J.I., Spiro T.E. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. Ther. Drug Monit. 2010; 32(6): 673—9.
 68. Wong P.C., Crain E.J., Xin B., Wexler R.R., Lam P.Y., Pinto D.J., et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: *in vitro*, antithrombotic and antihemostatic studies. J. Thromb. Haemost. 2008; 6(5): 820—9.
 69. Barrett Y.C., Wang Z., Frost C., Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. Thromb. Haemost. 2010; 104(6): 1263—71.

Поступила 24.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.419-007.17-008.6-092:612.6.02.017.1

ОСОБЕННОСТИ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Т.А. Астрелина, М.В. Яковлева, А.А. Чумак

ГБУЗ Москвы Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы

Резюме. В настоящее время изучение механизмов патогенеза миелодиспластического синдрома (МДС) остается открытым, потому что хромосомные аномалии при МДС в основном характеризуются потерей генетического материала. Существует множество популяционных исследований, подтверждающих ассоциацию антигенов лейкоцитов человека (HLA) с заболеваниями. Несмотря на то что этиология и патогенез МДС остаются пока довольно противоречивыми, было доказано влияние индивидуального антигенного профиля HLA-системы на развитие этого заболевания.

Ключевые слова: антигены системы HLA, миелодиспластический синдром, патогенез

HLA ANTIGENS IN THE PATHOGENESIS OF THE MYELODYSPLASTIC SYNDROME

T.A. Astrelina, M.V. Yakovleva, A.A. Chumak

Stem Cell Bank, Moscow

S u m m a r y. Study of the pathogenetic mechanisms of the myelodysplastic syndrome (MDS) is a difficult problem, because chromosome aberrations in MDS are mainly characterized by loss of genetic material.