

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов

Гиляревский С. Р.^{1*}, Вереина Н. К.², Голшмид М. В.¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Рассмотрены современные подходы к использованию лабораторных методов для усовершенствования тактики применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Приводятся клинические ситуации, при которых может быть обоснованным использование данных о концентрации ПОАК в крови, включая очень пожилой возраст, выраженное отклонение от нормы массы тела или нарушение функции почек. Рассматриваются данные о роли измерения уровня ПОАК в крови в случае развития заболеваний или осложнений, при которых требуется получение информации о сохранении антикоагулянтного действия ПОАК, например, при развитии тяжелого кровотечения или необходимости выполнения неотложного хирургического вмешательства. Обсуждаются преимущества и ограничения современных лабораторных методов оценки концентрации ПОАК в крови. Подчеркивается, что к одному из основных преимуществ применения ПОАК относится отсутствие необходимости контроля за лабораторными показателями у большинства пациентов. Приводятся данные фармакологических исследований, которые могут быть полезны в объяснении механизмов, определяющих более высокую безопасность одних ПОАК по сравнению с другими. Обсуждаются перспективные методы оценки уровня ПОАК в крови, а также возможность использования менее специфичных реактивов для оценки концентрации ПОАК. Рассматривается возможность использования менее специфичных, но более доступных методов оценки концентрации ингибиторов Ха фактора в крови, в частности реактива для оценки уровня антифактора, который применяется для определения уровня гепарина в крови. Приводятся мнения экспертов о роли оценки уровня ПОАК в крови и возможности тактики подбора доз ПОАК на основании данных лабораторных анализов.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, концентрация антикоагулянтов в крови, фибрилляция предсердий, апиксабан, ривароксабан, дабигатран.



Для цитирования: Гиляревский С. Р., Вереина Н. К., Голшмид М. В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):290-297. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2922. EDN GUEZKX

Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants

Gilyarevsky S. R.^{1*}, Vereina N. K.², Golshmid M. V.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²South-Ural state medical university, Chelyabinsk, Russia

The article is devoted to the discussion of modern approaches to the use of laboratory methods to improve the tactics of using direct oral anticoagulants (DOACs) therapy. Clinical situations in which it may be reasonable to use data on the blood concentration of DOACs are given, including very old age, a marked deviation from the norm of body weight or impaired renal function. Data on the role of measuring the blood level of DOACs are considered in cases of the development of diseases or complications in which information is required on the preservation of the anticoagulant effect of DOACs, for example, in the development of severe bleeding or the need for urgent surgical intervention. The advantages and limitations of modern laboratory methods for assessing the blood concentration of DOACs are discussed. It is emphasized that one of the main advantages of using DOACs is the absence of the need to monitor laboratory parameters in most patients. Data from pharmacological studies are presented that may be useful in explaining the mechanisms that determine the higher safety of some DOACs compared to others. Promising methods for assessing the blood level of DOACs, as well as the possibility of using less specific reagents for assessing the concentration of DOACs, are considered. The possibility of using less specific, but more accessible methods for assessing the blood concentration of factor Xa inhibitors, in particular, a reagent for assessing the level of the antifactor, which is used to determine the blood level of heparin, is being considered. The opinions of experts on the role of assessing the blood level of DOACs and the possibility of tactics for selecting doses of DOACs based on laboratory analysis data are given.

Keywords: direct oral anticoagulants, blood concentration of anticoagulants, atrial fibrillation, apixaban, rivaroxaban, dabigatran.

For citation: Gilyarevsky S. R., Vereina N. K., Golshmid M. V. Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):290-297. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2922. EDN GUEZKX

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilyarevsky@rambler.ru

Введение

Внедрение в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) стало важным этапом усовершенствования антикоагулянтной терапии, что позволило заменить ими антагонисты витамина К во многих клинических ситуациях [1, 2], а также в большинстве случаев избежать необходимости контроля эффективности и безопасности терапии с помощью лабораторных методов. Назначение ПОАК в постоянных дозах в отсутствие необходимости наблюдения за лабораторными показателями в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы было по крайней мере не менее эффективно, чем применение варфарина в подобранной дозе для профилактики развития инсульта, обусловленного эмболиями из полостей сердца, а также сопровождалось меньшей вероятностью развития геморрагического инсульта [3].

Результаты дополнительного анализа фармакокинетических и/или фармакодинамических показателей, полученных в ходе выполнения крупных РКИ, включавших пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), свидетельствовали о наличии связи между клиническими характеристиками пациентов, концентрацией ПОАК в крови и фармакодинамической ответной реакцией, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью применения ПОАК с другой. Основываясь на результатах таких анализов, производители ПОАК и представители регуляторных органов сформулировали противопоказания к назначению ПОАК, а также показания к выбору определенных доз с учетом концентрации препарата в крови и/или фармакодинамической ответной реакции, эффективности для снижения риска развития инсульта, а также с учетом риска развития кровотечения. Такие подходы к применению ПОАК должны были обеспечить оптимальное соотношение между пользой и риском в условиях клинической практики. Широкое использование ПОАК в постоянных дозах для профилактики развития тромботических осложнений стало основанием для дискуссий о роли лабораторных показателей при их применении, в том числе для подбора доз с целью дальнейшего повышения эффективности и безопасности терапии. Основанием для обсуждения таких вопросов стало использование ПОАК у пациентов, характеристики которых могли отличаться от таковых у участников крупных РКИ.

В каких случаях при применении ПОАК может быть обоснованным использование лабораторных методов?

Вначале считалось, что использование лабораторных методов обоснованно только при развитии

острых клинических ситуаций, что и было отражено в соответствующих рекомендациях экспертов по лабораторной диагностике [4, 5]. Однако позже стали накапливаться данные, хотя и имеющие низкую доказательность, которые свидетельствовали в пользу применения лабораторных методов для оценки эффектов ПОАК и в некоторых других случаях [6, 7]. К характеристикам пациентов, у которых такие преимущества могли бы быть использованы для применения определенной тактики устранения антикоагулянтного действия или снижения дозы ПОАК, включают пожилой возраст [8, 9], тяжелую почечную недостаточность и зависимость от гемодиализа [9, 10], а также развитие кровотечения [11–13].

Некоторые эксперты предлагали измерять концентрацию ПОАК за день до выполнения вмешательств, сопровождающихся высоким риском кровотечения (например, перед сложными эндоскопическими вмешательствами, спинальной или эпидуральной анестезией, вмешательствами на органах грудной или брюшной полости, а также ортопедическими операциями с большим объемом вмешательства или нейрохирургическими операциями) [14–18]. Следует, однако, отметить, что такая тактика измерения концентрации ПОАК в настоящее время не подтверждается результатами исследований клинической практики, а надежность предлагаемых пороговых концентраций ПОАК, при которых мог увеличиваться риск развития кровотечений в такой ситуации, вызывают сомнения [19].

В ходе выполнения исследования PAUSE (Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation) были получены данные о приемлемой частоте развития кровотечений при использовании предложенной тактики перерыва в приеме ПОАК, которая была основана на клинических данных и определенных пороговых концентрациях препарата (30 или 50 нг/мл или более) [20, 21]. Следует отметить, что для вмешательств с высоким риском развития кровотечения применение ривароксабана сопровождалось более высокой вероятностью остаточной концентрации 30 нг/мл и более по сравнению с применением апиксабана [21]. В то же время нельзя не учитывать, что до настоящего времени не установлено, какая концентрация ПОАК может считаться «безопасной» при выполнении хирургической операции или инвазивного вмешательства. Более того, считается, что у большинства пациентов безопасно просто на несколько часов отложить выполнение вмешательства, что в большинстве случаев обеспечит приемлемое снижение концентрации ПОАК до безопасного уровня [20, 21].

Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с индексом массы тела более 40 кг/м² может быть обоснованной оценка фармакокинетических и/или фармакодинамических показателей ПОАК [22, 23].

Однако нельзя не отметить, что результаты наиболее современного систематического обзора как рандомизированных, так и наблюдательных клинических исследований по оценке эффектов приема апиксабана, в которых были данные о пациентах с ожирением, свидетельствуют о сохранении преимуществ приема апиксабана по сравнению с варфарином как по показателям эффективности, так и показателям безопасности у пациентов с массой тела более 120 кг [24].

Теоретически измерение концентрации ПОАК могло бы быть обоснованным у пациентов с ФП в случае острого развития декомпенсации кровообращения, которое сопровождается повышением уровня биохимических показателей функции печени, снижением кровотока в кишечнике и трудно прогнозируемым изменением фармакокинетики ПОАК. В таких случаях может существенно увеличиваться риск развития кровотечения. Имеются результаты небольшого наблюдательного исследования, в которое были включены 565 пациентов с ФП, с медианой возраста 80 лет (участники регистра START Laboratory), которые свидетельствовали о том, что прием ПОАК сопровождался развитием кровотечений при более высокой максимальной концентрации препарата в крови [25]. В то же время тромботические осложнения в таком исследовании при приеме ПОАК развивались только у пациентов с более низкой концентрацией антикоагулянта в крови (у 8 из 10 пациентов с такими осложнениями уровень ПОАК в крови был ниже медианы концентрации в целом для всех пациентов) [26].

По мнению экспертов, измерение концентрации ПОАК может быть полезно для выявления ее чрезмерно высокого уровня с целью уточнения риска развития кровотечения, а также для выявления слишком низкого уровня для уточнения риска тромбоэмболических осложнений и оценки последствий лекарственных взаимодействия, изменяющих концентрацию ПОАК [27]. Однако подчеркивается необходимость подтверждения обоснованности измерения концентрации ПОАК в крови для усовершенствования тактики лечения пациентов в указанных случаях. Кроме того, отмечается отсутствие определенных концентраций ПОАК, которые бы универсально у всех пациентов указывали на оптимальное соотношение риска и пользы их применения¹ [27].

Представляют интерес результаты недавно выполненного крупного международного многоцентрового ретроспективного когортного исследования [28], включавшего данные о 33 207 пациентах с ишемическим инсультом, у которых была выполнена тромболитическая терапия. В том числе у 832 пациентов, включенных в исследование, тромболитическая терапия была выполнена, несмотря на прием ПОАК в течение 48 ч до развития инсульта. Полученные ре-

зультаты свидетельствовали о том, что в подгруппе пациентов, которые приняли ПОАК в течение 48 ч до введения тромболитического препарата, частота развития внутричерепного кровоизлияния в течение 36 ч после тромболитической терапии была даже несколько меньше по сравнению с пациентами, которые до развития инсульта не принимали антикоагулянты (такой исход развился у 2,5 и 4,1% соответственно; стандартизованное отношение риска (ОР) 0,57 при 95% доверительного интервала (ДИ) от 0,36 до 0,92). Следует отметить отсутствие различий между пациентами, у которых оценивали концентрацию ПОАК в крови, и пациентами, у которых ее не измеряли по частоте развития внутричерепного кровоизлияния при выполнении тромболитической терапии в ранние сроки после приема ПОАК. Полученные данные позволяют предположить, что в такой клинической ситуации измерение уровня ПОАК в крови может быть излишним, а также о чрезмерно консервативном подходе к применению тромболитической терапии у пациентов, которые недавно приняли ПОАК. Впрочем, для подтверждения такого предположения необходимо выполнение РКИ с соответствующим протоколом со стратификационной рандомизацией в зависимости от приема ПОАК в течение 24 ч или между 24 ч и 48 ч до выполнения тромболитической терапии.

Имеются данные о том, что у детей концентрация ПОАК может быть ниже, чем у взрослых, а при оценке концентрации ингибиторов Ха фактора по уровню антифактора Ха могут потребоваться измененные методы анализа [29]. Кроме того, при изучении роли лабораторных тестов в подборе терапии ПОАК требуется приемлемое разделение детей на определенные возрастные группы [30].

Мнение экспертов о клинических ситуациях, при которых данные об уровне ПОАК могут влиять на тактику лечения

Доказательная информация, на основании которой ПОАК были внедрены в клиническую практику, получена в ходе выполнения крупных РКИ, для включения в которые использовались определенные критерии, которые не во всем отражают характеристики пациентов, наблюдающихся в клинической практике. Следовательно, возможны клинические ситуации, при которых может быть важна информация о наличии в крови ПОАК (качественный анализ) или о его определенной концентрации. Ключевые РКИ по оценке эффектов ПОАК выполнялись с целью подтвердить возможность их использования без необходимости контроля лабораторных показателей благодаря благоприятным фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам. В связи с этим в клиническую практику не планировали внедрение

¹ European Medicines Agency. Workshop on the role of pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in the use of direct oral anticoagulants. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl14/pages/news_and_events/events/2015/08/event_detail_001181.jsp&mid1/4WC0b01ac058004d5c3.

специфичных тестов для оценки эффектов таких препаратов и/или их концентрации [31].

На основании имеющихся в настоящее время данных, эксперты рабочей группы международного комитета по стандартизации в гематологии, сформулировали следующие рекомендации по измерению уровня ПОАК в крови [32]. Прежде всего, они отмечают, что в настоящее время недостаточно данных для рекомендаций по подбору доз ПОАК на основании только информации об уровне ПОАК в крови. Однако, измерение концентрации ПОАК облегчает выявление случаев повышенного клиренса ПОАК или, наоборот, его накопление, позволяя использовать измерение концентрации в тех случаях, когда преимущество такой тактики, скорее всего, будет преобладать над риском ее использования. Если результаты анализа концентрации ПОАК необходимы для принятия клинического решения в экстренных ситуациях, они должны быть получены в течение 30 мин. Однако, подчеркивается, что при интерпретации данных об уровне ПОАК в крови необходимо учитывать и дополнительные факторы, в частности данные анамнеза, тип ПОАК, применяемую дозу, а также принципиальную возможность использования информации о концентрации ПОАК для оптимизации тактики лечения (например, в случае выполнения хирургического вмешательства, а также развития кровотечения или при решении вопроса об обоснованности применении антагониста ПОАК).

Несмотря на то, что концентрацию ПОАК можно точно измерить с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС) такой метод не имеет практического значения для клинической практики, когда результаты анализа нужно получить быстро для своевременного принятия клинического решения. Далее остановимся на специфичных для ПОАК определенного типа методах оценки концентрации ПОАК, которые предлагают использовать в клинической практике.

Несмотря на отсутствие необходимости в оценке лабораторных показателей при применении ПОАК, по данным анкетирования пациентов, имеющих низкую приверженность терапии апиксабаном, наиболее часто предлагаемым пациентами подходом к повышению приверженности была возможность оценки эффектов или концентрации ПОАК [33].

Таким образом, в целом эксперты выделяют следующие возможные клинические ситуации, при которых может быть полезным измерение концентрации ПОАК в крови [31]: (1) точные данные о максимальной и минимальной концентрации у пациентов с чрезмерными отклонениями массы тела от нормальной, пожилых пациентов (80 лет и старше), а также в случае развития тромботических осложнений, несмотря на прием ПОАК; (2) приблизительная оценка уровня ПОАК в крови для оценки сохраняющихся эффектов ПОАК при развитии кровотечения или в случае предполагаемого неотложного хирургического вмешательства, т.е. в ситуациях, когда может

быть потребность в применении специфичного и неспецифичного кровоостанавливающего средства.

Специфичные методы оценки концентрации дабигатрана

Измерение концентрации дабигатрана с помощью ЖХ-МС недоступно в условиях обычной клинической практики. В связи с этим применяют два других более доступных подхода к оценке уровня дабигатрана в крови, при которых используют соответствующие калибраторы и контроль. Тесты, основанные на змеином яде экарина, имеют высокую точность, а суть такого метода состоит в том, что змеиный яд превращает протромбин в крови пациента в мейзотромбин, протеиназный предшественник тромбина, который нейтрализуется дабигатраном [31]. Выраженность нейтрализации мейзотромбина дабигатраном оценивают либо с помощью реактивов, измеряющих образования тромбов (экариновое время свертывания), либо с помощью хромогенных реактивов. При использовании первого подхода свободный мейзотромбин превращает фибриноген в фибриновый тромб. Точность такого метода может ограничиваться низким уровнем протромбина и фибриногена в крови пациента. При втором подходе используют хромогенные реактивы экарина (реактив, дополняемый протромбином), а мейзотромбин действует на хромогенный субстрат, вызывая изменение цвета, так что в таких случаях результаты не зависят от уровня фибриногена в крови пациента.

Применение реактивов для измерения тромбинового времени в разведенной плазме также позволяет очень точно оценить уровень дабигатрана в крови. При выполнении такого теста к плазме донора, разведенной в соотношении 1:3, добавляют тромбин, калиброванный по концентрации дабигатрана в крови. Тест характеризует линейная зависимость концентрации от времени. Значения теста 65 с и более свидетельствуют о концентрации препарата в крови, которая превышает 200 нг/мл.

Применение всех указанных реактивов подразумевает использование коммерческих калибраторов дабигатрана и соответствующий контроль, что позволяет оценить концентрацию дабигатрана в крови примерно в таких же диапазонах, как и при использовании ЖХ-МС. К сожалению, такие методы не одобрены регуляторными органами в качестве стандартных, что обуславливает необходимость в каждой лаборатории подтверждать обоснованность их использования [31].

Оптимальные концентрации ПОАК в крови при длительной антикоагулянтной терапии

Необходимым условием для создания рекомендаций по подбору доз ПОАК на основании оценки

концентрации препарата в крови считают наличие данных об оптимальном уровне ПОАК в крови при длительной антикоагулянтной терапии [34].

Диапазон терапевтических концентраций, по-видимому, можно считать установленным для дабигатрана, по крайней мере отчасти. Так, результаты дополнительного анализа данных об участниках части исследования RE-LY [35] свидетельствовали о наличии связи между уровнем дабигатрана в крови и риском развития неблагоприятных исходов. При повышении концентрации дабигатрана более 210 нг/мл риск развития кровотечения увеличивался в 2 раза. Таким образом, концентрацию дабигатрана более 210 нг/мл можно использовать в качестве верхней границы безопасной концентрации. Напротив, при снижении концентрации дабигатрана менее 28 нг/мл в 2 раза увеличивается риск развития тромботических осложнений. Следовательно, можно предполагать, что для профилактики таких осложнений концентрация дабигатрана должна быть не менее 28 нг/мл. Однако, нельзя не учитывать тот факт, что такие уровни дабигатрана в крови были установлены в ходе выполнения дополнительного анализа данных об участниках лишь одного РКИ III фазы и в настоящее время отсутствуют такие данные других РКИ ПОАК.

В ходе выполнения обсервационного исследования, включавшего 565 ранее нелеченых пациентов с ФП, некоторые результаты которого уже обсуждались ранее в статье, была предпринята попытка оценить концентрацию ПОАК в крови при развитии неблагоприятных исходов (как тромботических осложнений, так и кровотечений) [26]. Однако, учитывая небольшой объем выборки и небольшое число развившихся неблагоприятных исходов, авторам не удалось установить точки разделения концентраций ПОАК, которые были информативными для оценки риска развития тромботических осложнений [26] или кровотечений [25].

Такая информация о возможном терапевтическом диапазоне концентраций отсутствует для ингибиторов Ха фактора. Можно отметить лишь результаты нескольких клинических исследований. В ходе выполнения небольшого обсервационного исследования, выполненного в Японии [36], было установлено, что в подгруппе пациентов, у которых при применении ривароксабана развилось кровотечение, была выше максимальная концентрации препарата (по данным оценки активности антифактора Ха), и этот показатель был независимым прогностическим фактором развития кровотечения. Результаты ретроспективного исследования, выполненного в Китае, свидетельствовали об увеличении риска развития тромботических осложнений у пациентов с ФП, которые принимали ривароксабан при снижении минимальной концентрации ПОАК до уровня менее 12 нг/мл [37]. В то же время, данные полученные в ходе выполнения исследования, включавшего пациентов жителей Гонконга с ФП и хронической болезнью почек, соответствующей 1-3 стадии, указывали на то, что в подгруппе

пациентов, у которых развилось кровотечение, была выше минимальная концентрация ривароксабана в крови по сравнению с подгруппой пациентов, у которых не было кровотечения (такая концентрация составляла $59,9 \pm 35,6$ и $41,1 \pm 29,2$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$) [38]. Однако в оба исследования было включено небольшое число пациентов.

Сходные данные были получены и в исследовании, включавшем пациентов с ФП европеоидной расы [39, 40]. Концентрация антифактора Ха в группе пациентов, принимавших ривароксабан или апиксабан, у которых развилось кровотечение была выше по сравнению с минимальной концентрацией в группе контроля (для ривароксабана $245,9 \pm 150,2$ и $52,5 \pm 36,4$ нг/мл, соответственно, $p < 0,001$; для апиксабана $311,8 \pm 142,5$ и $119,9 \pm 81,7$ нг/мл, соответственно, $p < 0,001$). В подгруппе участников с кровотечением по сравнению с группой контроля без кровотечения был также выше максимальный уровень антифактора Ха для апиксабана ($311,8 \pm 142,5$ и $210,9 \pm 88,7$ нг/мл, $p < 0,05$). При приеме ривароксабана также наблюдалась тенденция к более высокому уровню антифактора Ха в подгруппе с кровотечением, которая однако, не достигала уровня статистической значимости. Следует отметить, что вариабельность концентрации препарата в крови была наибольшей при приеме ривароксабана [39, 40].

Следует напомнить, что доза апиксабана 5 мг 2 раза в день, подходит большинству пациентов с ФП, так как препарат имеет широкий терапевтический диапазон, что обеспечивает эффективность и безопасность даже при наличии 1 из 3 известных критериев снижения дозы (возраст 80 лет или старше, масса тела 60 кг или менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л или более). Более того, прием апиксабана 2 раза в сутки (по сравнению с приемом ривароксабана 1 раз в сутки) сопровождается меньшим диапазоном концентраций в крови при менее высокой максимальной концентрации, что, как указывалось ранее, может приводить к меньшему риску кровотечения. Более высокая минимальная концентрация при приеме ПОАК 2 раза в сутки обеспечивает сохранение эффективности.

Специфичные методы оценки концентрации ингибиторов Ха фактора

Точное измерение концентрации ингибиторов Ха фактора также может быть выполнено с помощью ЖХ-МС, но как указывалось ранее, такой метод неприменим в условиях клинической практики. Однако имеются коммерческие реактивы для оценки концентрации ривароксабана и апиксабана, которые основаны на использовании хромогенных реактивов для оценки уровня антифактора Ха. Для приближения точности результатов к точности ЖХ-МС применение таких методов должно включать использование соответствующих калибраторов и контроля.

Таблица 1. Специфичные тесты для измерения концентрации ПОАК в крови

Тест	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Примечание
ЖХ-МС	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Стандартный метод в исследованиях. Наиболее точный метод. Ограниченно применим в клинической практике.
Тромбиновое время в разведенной плазме	↑↑	×	×	Сильная связь с результатами ЖХ-МС. Невысокая точность при низких концентрациях ПОАК. Применимо в клинической практике и в исследованиях.
Экариновое время свертывания	↑↑	×	×	Сильная связь с результатами ЖХ-МС. Невысокая точность при низких концентрациях ПОАК. Применимо в клинической практике и в исследованиях.
«Хромогенные реактивы» для определения активности антифактора Ха*	×	↑↑	↑↑	Сильная связь с результатами ЖХ-МС. Невысокая точность при низких концентрациях ПОАК. Применимо в клинической практике и в исследованиях.
Измерение скорости образования тромбина	↑↑	↑↑	↑↑	Перспективный метод, но обоснованность применения не подтверждена. Применимо в клинических исследованиях.
Автоматическая тромбоэластография*	↑↑	↑↑	↑↑	Перспективный метод, но обоснованность применения не подтверждена. Применимо в клинических исследованиях.
* — требуется использование реактивов, специфичных для препарата. ↑↑ — высокая чувствительность; ↑↑↑ — отличная чувствительность; × — чувствительность отсутствует. ЖХ-МС — жидкостная хроматография и масс-спектрометрия, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.				

В некоторых клиниках имеется возможность очень быстрого получения результатов анализа концентрации ривароксабана и апиксабана — в течение 30 мин. Однако в большинстве случаев получение анализа в такие короткие сроки невозможно из-за необходимости подготовки и активизации калибраторов и контроля до начала выполнения теста. По имеющимся данным, использование указанных методов, также как и методов для оценки уровня дабигатрана в крови, не одобрено регуляторными органами в качестве стандартных. Считается, что их использование полезно в первую очередь в клинических ситуациях, при которых не требуется неотложное принятие решения о тактике, например, для оценки приверженности терапии или при планировании хирургического вмешательства в жизненно важных органах (например, при нейрохирургических операциях или вмешательствах на позвоночнике).

Следует напомнить, что результаты анализа с помощью хромогенных реактивов для оценки активности антифактора Ха могут быть неточными при низких концентрациях ПОАК [41]. Как бы там ни было, врачи должны быть осведомлены об ограничениях лабораторной оценки уровня ПОАК в крови, которые доступны в настоящее время с целью уточнения тактики лечения [32].

Возможность оценки концентрации апиксабана или ривароксабана с помощью реактива для оценки концентрации гепарина

Считается, что быстрая оценка наличия в крови достаточно высоких концентраций ингибитора Ха фактора при развитии кровотечения или для решения вопро-

са о возможности выполнения неотложного хирургического вмешательства возможна с помощью реактивов для оценки антифактора Ха, которые используются для стандартной оценки эффектов гепарина [31]. Такая оценка, вероятно, может быть достаточной для принятия решения о применении либо специфического антагониста ингибиторов Ха фактора (андексанета, который не зарегистрирован в Российской Федерации), либо концентрата протромбинового комплекса.

Следует, однако, отметить, что при оценке концентрации ривароксабана в одном исследовании была установлена достаточно сильная связь между результатами измерения активности антифактора Ха с помощью реактивов для оценки уровня гепарина в крови, который выражают в МЕ/мл, и уровнем ривароксабана, измеренного в нг/мл при использовании соответствующего калибратора [42]. Вскоре в другом исследовании такую связь установить не удалось [43].

По-видимому, более взвешенные выводы о роли реактивов для оценки уровня антифактора Ха, которые используются для стандартной оценки эффектов гепарина, для быстрой оценки уровня ингибиторов Ха фактора апиксабана или ривароксабана в крови были получены в ходе выполнения более современного исследования, в котором для анализа использовали образцы крови пациентов, принимавших стандартные дозы апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки (n=53) или ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки (n=53) [44]. Для измерения активности антифактора Ха использовали реактив для оценки концентрации гепарина (Siemens Healthineers, Марбург, Германия), а также калибратор апиксабана и ривароксабана (Nyphen BioMed, Невиль-сюр-Уаз, Франция) для количественной оценки уровня ингибиторов Ха фактора в крови. В целом результаты свидетельствовали о хорошей согласованности между активностью ан-

тифактора Ха, которая была калибрована для низкомолекулярного гепарина и ривароксабана ($\kappa = 0,76$) и очень хорошей согласованностью между активностью антифактора Ха, которая была калибрована для низкомолекулярного гепарина (НМГ) и апиксабана ($\kappa = 0,82$). Точка разделения для активности антифактора Ха при применении НМГ составила 0,05 МЕ/мл, в то же время для исключения клинически значимых концентраций апиксабана или ривароксабана (т.е. менее 30 нг/мл) такая точка составляет 0,1 МЕ/мл. Следует, однако, отметить, что концентрацию апиксабана или ривароксабана, которая превышает 300 нг/мл, невозможно оценить с помощью реактива для оценки активности антифактора Ха для НМГ.

На основании полученных результатов авторы исследования делают вывод о том, что реактивы для оценки активности антифактора Ха для гепарина можно использовать только в неотложных ситуациях для исключения клинически значимых концентраций апиксабана или ривароксабана. В то же время, такой реактив неприменим для точной количественной оценки концентрации ингибиторов Ха фактора апиксабана или ривароксабана [44].

Новые перспективные методы оценки концентрации ПОАК и требования к исследованиям по оценке клинической эффективности лабораторных методов

Из новых перспективных методов оценки концентрации ПОАК в крови выделяют использование реактивов для оценки образования тромбина [45] или новую автоматическую тромбоэластографию [46]. Однако на сегодняшний день недостаточно доказательных данных для того, чтобы рекомендовать использование таких методов с целью усовершенствования принятия клинического решения [32]. В табл. 1 приведены основные характеристики методов оценки концентрации ПОАК в крови.

Очевидно, что внедрение лабораторных методов оценки уровня ПОАК в крови в клиническую практику в определенных клинических ситуациях будет зависеть от доказательств эффективности измерения уровня ПОАК в крови для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений или кровотечений при приеме

ПОАК [34]. В таких РКИ пациенты с ФП, которые длительно принимают ПОАК, должны быть распределены в группу стандартной тактики с применением постоянных доз ПОАК и группу подбора дозы ПОАК в зависимости от результатов анализа их концентрации в крови. Основным показателем в таких исследованиях должна быть частота развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения и кровотечения. В настоящее время такие РКИ не только не проводятся, но и не планируются. Трудно ответить на вопрос, можно ли было в таком исследовании подтвердить преимущества тактики с подбором дозы ПОАК на основании данных о его концентрации в крови. Напомним, что в ходе выполнения РКИ ANTARCTIC тактика наблюдения за функцией тромбоцитов с подбором терапии не приводила к улучшению клинических исходов у больных пожилого возраста с острым коронарным синдромом, которым выполняют коронарное стентирование [47]. Тем не менее, известно, что наблюдение за функцией тромбоцитов в настоящее время используется во многих центрах и в соответствии с международными клиническими рекомендациями считается обоснованной тактикой в клинических ситуациях, при которых имеется высокий риск развития осложнений. Однако результаты исследования ANTARCTIC не подтверждают целесообразность такой тактики или обоснованность рекомендаций по ее использованию [47].

Заключение

В настоящее время с учетом многих неразрешенных вопросов, индивидуальный подбор ПОАК не может рекомендоваться в качестве стандартной тактики в условиях клинической практики. Тактику подбора доз ПОАК на основании результатов лабораторных анализов следует использовать с осторожностью, только у отдельных пациентов и только после тщательного сопоставления риска и преимуществ такой тактики. В то же время следует поддерживать продолжение исследований по оценке эффективности тактики подбора терапии с использованием результатов лабораторных анализов, позволяющих оценить концентрацию ПОАК в крови.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Chan N, Sager PT, Lawrence J, et al. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided dosing for novel oral anticoagulants? *Am Heart J*. 2018;199:59-67. DOI:10.1016/j.ahj.2017.10.002.
2. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res*. 2016;118(9):1409-1424. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.306925.
3. Lee JJ, Ha ACT, Dorian P, Verma M, et al. Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin According to Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2021;140:62-68. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.10.064.
4. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):437-450. DOI:10.1055/s-0038-1627480.
5. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2018;16(02):209-219. DOI:10.1111/jth.13912.
6. Toorop MMA, Lijfering WM, Scheres LJJ. The relationship between DOAC levels and clinical outcomes: The measures tell the tale. *J Thromb Haemost*. 2020;18(12):3163-3168. DOI:10.1111/jth.15104.

7. Douxfils J, Mullier F, Dogné JM. Dose tailoring of dabigatran etexilate: obvious or excessive? Expert Opin Drug Saf. 2015;14(8):1283-1289. DOI:10.1517/14740338.2015.1049995.
8. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J Am Heart Assoc. 2016;5(05):e003432. DOI:10.1161/JAHA.116.003432.
9. Buckley LF, Rybak E, Aldemerdash A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age. Clin Cardiol. 2017;40(01):46-52. DOI:10.1002/clc.22591.
10. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. J Am Coll Cardiol. 2016;67(24):2888-2899. DOI:10.1016/j.jacc.2016.02.082.
11. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14(03):623-627. DOI:10.1111/jth.13227.
12. Lindhoff-Last E. Direct oral anticoagulants (DOAC) — Management of emergency situations. Hamostaseologie. 2017;37(4):257-266. DOI:10.5482/HAMO-16-11-0043.
13. Gendron N, Gay J, Lemoine M, et al. Usefulness of initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal. Haematologica. 2018;103(05):e226-e229. DOI:10.3324/haematol.2017.183400.
14. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-1393. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
15. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply. J Thromb Haemost. 2016;14(12):2559-2561. DOI:10.1111/jth.13513.
16. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. J Thromb Haemost. 2016;14(7):1325-1327. DOI:10.1111/jth.13344.
17. Tripodi A, Marongiu F, Moia M, et al. The vexed question of whether or not to measure levels of direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. Intern Emerg Med. 2018;13(7):1029-1036. DOI:10.1007/s11739-018-1854-6.
18. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) — September 2015. Anaesth Crit Care Pain Med. 2017;36(1):73-76. DOI:10.1016/j.accpm.2016.09.002.
19. Rimsans J, Douxfils J, Smythe MA, Gosselin RC. Overview and Practical Application of Coagulation Assays in Managing Anticoagulation with Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Curr Pharmacol Rep. 2020;6:241-259. DOI:10.1007/s40495-020-00232-7.
20. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. JAMA Intern Med. 2019;179(11):1469-1478. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2431.
21. Shaw JR, Li N, Vanassche T, Coppens M, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. Blood Adv. 2020;4(15):3520-3527. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002335.
22. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14(6):1308-1313. DOI:10.1111/jth.13323.
23. Moll S, Crona DJ, Martin K. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: OK to use? Res Pract Thromb Haemost. 2018;3(2):152-155. DOI:10.1002/rth2.12178.
24. Jamieson MJ, Byon W, Dettloff RW, et al. Apixaban Use in Obese Patients: A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22(6):615-631. DOI:10.1007/s40256-022-00524-x.
25. Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 2019;17(7):1064-1072. DOI:10.1111/jth.14457.
26. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 2018;16(5):842-848. DOI:10.1111/jth.14001.
27. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017;3(1):42-47. DOI:10.1093/ehjcvp/pvw032.
28. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, et al. DOAC-IVT Writing Group for the International DOAC-IVT, TRISP, and CRCS-K-NIH Collaboration. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. JAMA Neurol. 2023;80(3):233-243. DOI:10.1001/jamaneurol.2022.4782. Erratum in: JAMA Neurol. 2023;80(4):422.
29. Willmann S, Thelen K, Kubitz D, et al. Pharmacokinetics of rivaroxaban in children using physiologically based and population pharmacokinetic modelling: an EINSTEIN-Jr phase I study. Thromb J. 2018;16:32. DOI:10.1186/s12959-018-0185-1.
30. Rahman M, George C, Monagle P. Hot topics in coagulation testing: Important considerations for testing children for bleeding/thrombotic disorders. Int J Lab Hematol. 2020;42(1):68-74. DOI:10.1111/ijlh.13198.
31. Sarode R. Direct oral anticoagulant monitoring: what laboratory tests are available to guide us? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):194-197. DOI:10.1182/hematology.2019000027.
32. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost. 2021;121(8):1008-1020. DOI:10.1055/a-1450-8178.
33. Tarn D, Shih K, Tseng C, et al. Reasons for Nonadherence to the Direct Oral Anticoagulant Apixaban: A Cross-Sectional Survey of Atrial Fibrillation Patients. JACC Adv. 2023;2(1):100175. DOI:10.1016/j.jaccadv.2022.100175.
34. Samoš M, Bolek T, Stančíková L, et al. Tailored Direct Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: The Future of Oral Anticoagulation? J Clin Med. 2022;11(21):6369. DOI:10.3390/jcm11216369.
35. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014;63(4):321-328. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
36. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: A study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. J Cardiol. 2017;70(3):244-249. DOI:10.1016/j.jcc.2016.11.013.
37. Gao H, Li Y, Sun H, et al. Trough Concentration Deficiency of Rivaroxaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Leading to Thromboembolism Events. J Cardiovasc Pharmacol. 2022;80(6):869-876. DOI:10.1097/FJC.0000000000001360.
38. Sin CF, Wong KP, Wong HM, et al. Plasma Rivaroxaban Level in Patients With Early Stages of Chronic Kidney Disease-Relationships With Renal Function and Clinical Events. Front Pharmacol. 2022;13:888660. DOI:10.3389/fphar.2022.888660.
39. Škorňová I, Samoš M, Bolek T, et al. Direct Oral Anticoagulants Plasma Levels in Patients with Atrial Fibrillation at the Time of Bleeding: A Pilot Prospective Study. J Cardiovasc Pharmacol. 2021;78(1):e122-e127. DOI:10.1097/FJC.0000000000001038.
40. Nosál V, Petrovičová A, Škorňová I, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multicenter study. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(4):557-564. DOI:10.1007/s00228-022-03280-8.
41. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J, Lippi G. Laboratory Monitoring or Measurement of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Advantages, Limitations and Future Challenges. Curr Drug Metab. 2017;18(7):598-608. DOI:10.2174/1389200218666170417124035.
42. Yates SG, Smith S, Tharpe W, et al. Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? Transfus Apher Sci. 2016;55(2):212-215. DOI:10.1016/j.transci.2016.06.005.
43. Sabor L, Raphaël M, Dogné JM, et al. Heparin-calibrated chromogenic anti-Xa assays are not suitable to assess the presence of significant direct factor Xa inhibitors levels. Thromb Res. 2017;156:36-38. DOI:10.1016/j.thromres.2017.05.024.
44. Margetić S, Čelap I, Delić Brkljačić D, et al. Chromogenic anti-FXa assay calibrated with low molecular weight heparin in patients treated with rivaroxaban and apixaban: possibilities and limitations. Biochem Med (Zagreb). 2020;30(1):010702. doi: 10.11613/BM.2020.010702.
45. Sairaku A, Nakano Y, Onohara Y, et al. Residual anticoagulation activity in atrial fibrillation patients with temporary interrupted direct oral anticoagulants: Comparisons across 4 drugs. Thromb Res. 2019;183:119-123. DOI:10.1016/j.thromres.2019.10.006.
46. Artang R, Dias JD, Walsh M, et al. Measurement of Anticoagulation in Patients on Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Therapy by Novel Automated Thrombelastography. TH Open. 2021;5(4):e570-e576. DOI:10.1055/a-1692-1415.
47. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. Lancet. 2016;388(10055):2015-2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X.

Сведения об Авторах/About the Authors

Гильяревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]
eLibrary SPIN 1683-2709, ORCID 0000-0002-8505-1848

Вереина Наталья Константиновна [Natalia K. Vereina]
eLibrary SPIN 4777-7145, ORCID 0000-0003-0678-4224

Голшмид Мария Владимировна [Maria V. Golshmid]
eLibrary SPIN 9339-1400, ORCID 0000-0002-9865-4998