

ВЛИЯНИЕ РИВАРОКСАБАНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

Гельцер И.В., Тарковская Л.Р., Смирнова О.А., Головина О.Г., Папаян Л.П.

*ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии ФМБА”, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, (812)717-
2550, Email: RNIINT@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования является определение влияния ривароксабана на функциональную активность тромбоцитов.

Материалы и методы. Обследовано 3 группы пациентов, получающих антитромботическую терапию для профилактики и лечения венозного тромбоэмболизма. 1-я группа получала ривароксабан, 2-я - антиагрегантную терапию, 3-я – ривароксабан и антиагрегантные препараты. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Оценивали функциональную активность тромбоцитов с помощью индуцированной агрегации с использованием АДФ, ристомидина и коллагена. Определяли максимальную амплитуду агрегации (МА, %).

Результаты и обсуждение. Функциональная активность тромбоцитов у пациентов, получающих ривароксабан, повышена только под действием коллагена. В свою очередь, назначение антиагрегантных препаратов, в том числе в комбинации с ингибитором фХа, сопровождалось снижением агрегации тромбоцитов при исследовании с коллагеном. Сравнение результатов обследования двух групп, находящихся на фоне только антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтной терапии в сочетании с антиагрегантной, не обнаружило между ними статистически значимых различий, что указывает на отсутствие влияния ривароксабана на функциональную активность кровяных пластинок у обследуемых пациентов.

Вывод. Ривароксабан не оказывает значимого влияния на функциональное состояние кровяных пластинок. Пациентам, имеющим повышенную агрегационную активность тромбоцитов, показано назначение антиагрегантной терапии для поддержания тромбоцитарной активности на оптимальном уровне.

Ключевые слова: витамин К-независимый антикоагулянт, ривароксабан, генерация тромбина, агрегация тромбоцитов, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота

THE EFFECT OF RIVAROXABAN ON THE PLATELET FUNCTIONAL ACTIVITY

Geltcer I.V., Tarkovskaya L.R., Smirnova O.A., Golovina O.G., Papayan L.P.

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, Saint-Petersburg, 2nd
Sovietskaya str., 16*

ABSTRACT

The aim of our study was to determine the effect of rivaroxaban on the platelet functional activity.

Materials and methods. Three groups of patients receiving antithrombotic therapy for prevention and treatment of venous thromboembolism were examined. One group received rivaroxaban, the next - antiplatelet therapy, the 3rd - rivaroxaban and antiplatelet drugs. The control group consisted of 30 healthy individuals. The platelets functional activity (the maximum amplitude of aggregation, MA, %) was evaluated by means of induced aggregation using ADP, ristomycin and collagen.

Results and discussion. The functional activity of platelets in patients receiving rivaroxaban increased by the addition of collagen. The appointment of antiplatelet drugs, including their combination with the factor Xa inhibitor, was accompanied by decrease of platelet aggregation with collagen. We didn't find significant differences between the 2nd and 3rd groups. Therefore, rivaroxaban does not affect on platelet functional activity in examined patients.

Conclusion. Rivaroxaban has no significant effect on the functional state of platelets. Patients with increased platelet aggregation need in antiplatelet therapy to maintain platelet activity at the optimum level.

*Key words: non – vitamin K antagonist anticoagulants, rivaroxaban, thrombin generation,
platelet aggregation, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid*

ВВЕДЕНИЕ

Ривароксабан – витамин К-независимый антикоагулянт (НОАК), прямой обратимый ингибитор фактора Ха (фХа), утвержденный для применения во многих странах с целью снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с одним или более фактором риска. Для вторичной профилактики атеросклеротических случаев у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) с повышенными сердечными маркерами этот препарат назначают в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и/или тиенопиридинами, такими как клопидогрел или тиклопидин (только в Европе) [1,2]. Ривароксабан используется и для профилактики венозного тромбоза (ВТЭ) и рецидивов ВТЭ после замены тазобедренного или коленного суставов, лечения тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [3,4].

Антикоагулянтное действие прямых ингибиторов фХа обусловлено нейтрализацией как свободного, так и связанного фХа, что в конечном итоге приводит к ограничению генерации тромбина [5]. Тромбин, как известно, является сильнейшим индуктором активации тромбоцитов. В связи с этим не исключена вероятность угнетения функциональной активности кровяных пластинок при лечении ингибитором фХа. При исследовании действия ривароксабана *in vitro* было показано снижение степени агрегации тромбоцитов по мере ингибиции тромбина [6]. Однако проведенное исследование фармакодинамических особенностей препарата не выявило прямого действия ривароксабана на кровяные пластинки [1].

Чрезмерная активация тромбоцитов является неблагоприятным фактором, повышающим опасность тромбообразования [7-9]. Учитывая достаточно малый опыт применения НОАК в России, представляет интерес исследование влияния ривароксабана на функциональную активность тромбоцитов.

Целью настоящего исследования является определение влияния ривароксабана на функциональную активность тромбоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 169 пациентов в возрасте от 16 до 82 лет, получающих антитромботическую терапию по поводу ТГВ, ТЭЛА, неклапанной ФП, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, острых венозных тромбозов сагиттального синуса. Из них 89 человек (36 мужчин и 53 женщины) получали только ривароксабан в дозах 10, 15, 20, 30 мг в сутки, 48 (19 мужчин и 29 женщин) – монотерапию антиагрегантными препаратами (АСК,

клопидогрел, АСК+клопидогрел) и 32 человека (15 мужчин и 17 женщин) принимали ривароксабан (в тех же дозах) в комбинации с одиночной или двойной антиагрегантной терапией или НПВП. Контрольную группу (КГ) составили 30 практически здоровых человека, сравнимых по полу и возрасту.

Оценку функциональной активности тромбоцитов проводили с помощью индуцированной агрегации по методу Борна на анализаторе АТ – 02 с использованием индукторов агрегации: АДФ (5 мкМоль), ристомидина (1,0 мг/мл) и коллагена (2 мг/мл). Для количественной оценки агрегации тромбоцитов использовали значение максимальной амплитуды (МА, %).

Полученные результаты обработаны с помощью STATISTICA 6,0. Определяли значения медианы (Ме) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни для двух независимых групп, между двумя зависимыми выборками – с использованием критерия Вилкоксона, различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели функциональной активности тромбоцитов на фоне проводимой антитромботической терапии представлены в **таблице**.

Таблица

Показатели максимальной амплитуды у пациентов, принимающих ривароксабан, антиагрегантную терапию, ривароксабан в комбинации с антиагрегантной терапией/НПВП, (Ме, 95% ДИ)

Индукторы агрегации	Контрольная группа (КГ) (n=30)	Показатели МА (%) на фоне приема:		
		ривароксабан на (n=89)	антиагрегантной терапии (n=48)	ривароксабана и антиагрегантной терапии / НПВП (n=32)
АДФ 5 мкМоль	31,1 (22,1 – 41,1)	28,6 (23,5 – 40,0)	30,1 (19,5 – 39,9)	27,2* (21,1 – 35,3)
Ристомидин 1,0 мг/мл	30,9 (23,4 – 39,6)	31,9 (23,7 – 41,9)	34,8* (27,0 – 39,8)	32,2 (19,5 – 49,7)
Коллаген 2,0 мг/мл	44,6 (32,7 – 53,7)	59,7* (22,0 – 90,1)	6,0** (2,4 – 20,7)	6,6** (2,4 – 25,0)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$ - различия достоверны по сравнению со значениями здоровых лиц.

Как видно из данных, приведенных в **таблице**, в группе пациентов, получающих только ривароксабан, реакция тромбоцитов на добавление АДФ и ристомидина соответствует

таковой в КГ. При этом МА агрегации при использовании в качестве индуктора коллагена значительно повышена относительно нормы. Отсутствие исходных сведений об активности тромбоцитов у пациентов до начала антикоагулянтной терапии (обследование проходило на фоне лечения) не позволяет сделать однозначного заключения о влиянии ривароксабана на кровяные пластинки. Несмотря на угнетение генерации тромбина под действием антикоагулянта, показанное в одной из работ зарубежных авторов [10], нормализации агрегации тромбоцитов на фоне терапии ингибитором фХа не происходило. В группе пациентов, находящихся на монотерапии антиагрегантами, как и ожидалось, установлено значительное падение МА при индукции коллагеном. Агрегация под действием АДФ не отличается от показателей КГ. Значения МА при записи процесса агрегации с ристомидином превышают нормальные, не выходя при этом за рамки референтного интервала. Аналогичные изменения активности тромбоцитов выявлены и при обследовании пациентов, получающих антикоагулянтную терапию в сочетании с антиагрегантной: выраженное угнетение агрегации под действием коллагена и практически нормальные значения при записи с АДФ и ристомидином. Сравнение результатов максимальной амплитуды двух последних групп не выявило статистически значимых различий при записи ни с одним из индукторов, что может говорить об отсутствии влияния ингибитора фХа на функциональную активность тромбоцитов. Целесообразность назначения антикоагулянтной терапии в сочетании с антиагрегантной была оценена в исследовании WARIS-2 у пациентов, перенесших ОКС. Риск развития сосудистых событий снизился при комбинированной терапии на 29% ($p < 0,0001$). Следовательно, сочетание АСК с непрямymi антикоагулянтами (варфарином) оправдано у пациентов высокого риска сосудистых осложнений [11-13]. Преимущества назначения двойной антиагрегантной терапии одновременно с ривароксабаном показали Mega JL et al. у пациентов с аналогичной патологией, у которых наблюдалось значительное снижение риска и смертности от кардиоваскулярных случаев, инфаркта миокарда и инсультов, но повышались риск и частота интракраниальных кровоизлияний и больших, но не фатальных кровотечений [14].

ВЫВОД

Ривароксабан, витамин К-независимый антикоагулянт, прямой ингибитор фХа, не оказывает значимого влияния на функциональное состояние кровяных пластинок.

Назначение антиагрегантных препаратов в дополнение к антикоагулянтной терапии пациентам, у которых обнаружена высокая функциональная активность тромбоцитов,

позволит поддерживать тромбоцитарную активность на оптимальном уровне и, тем самым, снизить опасность развития тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayer. Xarelto[®]: EU summary of product characteristics. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed 13 Dec 2013.
2. Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto[®] (rivaroxaban): US prescribing information. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf. Accessed 13 Dec 2013.
3. Bayer Pharma AG. [Xarelto[®]] Annex I. Summary of Product Characteristics. Leverkusen: Bayer Pharma AG; 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed November 15, 2013.
4. Janssen Pharmaceuticals Inc. [Xarelto[®]] Highlights of Prescribing Information. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc; 2013. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202439s008lbl.pdf. Accessed December 22, 2013.
5. Mann KG, Brummel K, Butenas. What is all that thrombin for? // Thromb Haemost. – 2003. – Vol. 7. – P. 1504-1514.
6. Perzborn E, Lauge U. Rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor inhibits tissue factor-mediated platelet aggregation [abstract no.P-W-642] // XXI ISTH Congress; 6-12 Jul 2007; Geneva.
7. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Силина Н.Н. и др. Активация системы гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью // Трансфузиология. – 2009. – Т. 10. – № 1-2. – С. 71-72.
8. Гребенникова И.В., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р. и др. Функциональная активность тромбоцитов у пациентов, принимающих «Ксарелто» (ривароксабан) // Кровь. – 2014. - №2 (18). – С. 86.
9. Шмелева В.М., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю. и др. Новые лабораторные возможности мониторинга противотромботической терапии // Трансфузиология. – 2014. – Т. 15. – № 4. – С. 29-34.
10. Arachchillage DRJ, Efthymiou M, Mackie IJ et al. Rivaroxaban and warfarin achieve effective anticoagulation, as assessed by inhibition of TG and in-vivo markers of coagulation activation, in patients with venous thromboembolism // Thromb Res. – 2014. – Vol. 11. – P. 1-6.

11. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 109-114.
12. WARIS II (Effects of warfarin, aspirin, and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction). The XXIII Congress of the European Society of Cardiology.
13. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 475-484.
14. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 9-19.