

## Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты

Гебекова З.А.<sup>1\*</sup>, Иванов И.И.<sup>2</sup>, Асамбаева А.<sup>1</sup>, Скрипка А.И.<sup>1</sup>, Соколова А.А.<sup>1</sup>, Напалков Д.А.<sup>1</sup>, Вуймо Т.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

**Цель.** Изучить характеристики процесса тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих различные прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), с помощью теста «Тромбодинамика».

**Материалы и методы.** Тест «Тромбодинамика» был выполнен у 100 пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, принимающих различные ПОАК, доза антикоагулянта была подобрана в соответствии с инструкцией к препарату. Для анализа использовалась свежая цитратная безтромбоцитарная плазма, забор крови осуществлялся перед очередным запланированным приемом ПОАК (остаточная концентрация).

**Результаты.** Все пациенты не имели в анамнезе тромботических или геморрагических событий на момент включения в исследование. Все параметры теста «Тромбодинамика», выполненного при остаточной концентрации ПОАК, были преимущественно в пределах референсных значений, что соответствует нормокоагуляции: время роста сгустка (V) – 26,6 (25,0; 29,2) мкм/мин, время задержки роста сгустка (Tlag) – 1,05 (0,85; 1,27) мин, начальная скорость роста сгустка (Vi) – 44,3±7,7 мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка (Vst) – 26,5 (24,9; 28,4) мкм/мин, размер сгустка (CS) – 999,7 (912,9; 1084,7) мкм, плотность сгустка (D) – 22883,1±3199,9 усл. ед. Параметр D оказался значимо выше у женщин: 22947,7 (21477,5; 22947,7) против 22124,8 (19722,8; 22124,8) у мужчин (p=0,035); параметр Tlag был значимо выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: 1,2 (1,0; 1,2) против 1,0 (0,8; 1,0), p=0,008. Была выявлена корреляция между уровнем креатинина и Tlag, а также скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и плотностью сгустка. С повышением уровня креатинина крови и снижением СКФ повышалось значение Tlag (p=0,038), а с повышением СКФ уменьшается плотность сгустка (p=0,005).

**Заключение.** Все параметры теста «Тромбодинамика», выполненного на остаточной концентрации ПОАК, были преимущественно в пределах референсных значений, что отражает оптимальный антикоагулянтный эффект всех ПОАК. Полученные данные о нормальной свертываемости крови при остаточной концентрации антикоагулянта согласуются с данными о безопасности и эффективности применения ПОАК, полученных ранее с помощью других методов. Для оценки клинического значения данного метода необходимы дальнейшие исследования с учетом конечных точек.

**Ключевые слова:** тромбообразование, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, лабораторные методы, кровотечение, тест «Тромбодинамика».

**Для цитирования:** Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., Скрипка А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Вуймо Т.А. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):544-552. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-07.

### Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants

Gebekova Z.A.<sup>1\*</sup>, Ivanov I.I.<sup>2</sup>, Asambayeva A.<sup>1</sup>, Skripka A.I.<sup>1</sup>, Sokolova A.A.<sup>1</sup>, Napalkov D.A.<sup>1</sup>, Vuimo T.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate thrombus characteristics in patients with atrial fibrillation (AF) taking different direct oral anticoagulants (DOACs) using Thrombodynamics test.

**Materials and methods.** Thrombodynamics test was performed in 100 patients with paroxysmal and permanent forms of AF taking different DOACs, dose choice was done in accordance with the instructions for drugs use. For analysis samples of fresh citrated platelet-free plasma were taken just before regular DOACs dose intake (trough concentration). Statistical data processing was carried out using R software packages.

**Results.** All patients had no history of thrombosis or bleeding before inclusion in this study. All parameters of Thrombodynamics test taken at residual concentration of DOACs were in general within reference values, that is in the area of normal coagulation: spatial clot growth rate (V) – 26.56 (25.0; 29.2)  $\mu\text{m}/\text{min}$ , the time to the start of clot growth (Tlag) – 1.05 (0.85; 1.27) min, initial spatial clot growth rate (Vi) – 44.3±7.7  $\mu\text{m}/\text{min}$ , stationary spatial clot growth rate (Vst) – 26.5 (24.9; 28.4)  $\mu\text{m}/\text{min}$ , clot size (CS) – 999.7 (912.9; 1084.7)  $\mu\text{m}$ , clot density (D) – 22883.1±3199.9 arb. units. D was appeared to be higher in women [22947.7 (21477.5; 22947.7) vs men [22124.8 (19722.8; 22124.8), p=0.035] and Tlag was significantly higher in patients with chronic heart failure [1.2 (1.0; 1.2) vs 1.0 (0.8; 1.0), p=0.008]. A correlation was found between level of creatinine and Tlag parameter, glomerular filtration rate (GFR) and clot density. With an increase in the level of creatinine in the blood and a decrease in GFR, respectively, there was an increase in Tlag parameter (p-value 0.038); with an increase in GFR, clot density decrease (p-value 0.005).

**Conclusion.** All parameters of Thrombodynamics test on residual concentration of DOACs were within reference values that indicated optimal anticoagulant effect of all DOACs. The obtained data of normal coagulation at the residual concentration of the anticoagulant are consistent with the previously obtained data on the safety and effectiveness of DOACs using other methods. Further studies with clinical end points are needed to assess the clinical value of this method.

**Keywords:** blood clotting, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, laboratory assays, bleeding, thrombodynamics test.

**For citation:** Gebekova Z.A., Ivanov I.I., Asambayeva A., Skripka A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Vuimo T.A. Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):544-552. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-07.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zarema.gebekova@inbox.ru

Received/Поступила: 13.04.2022

Accepted/Принята в печать: 14.06.2022

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных форм устойчивой тахикардии [1], заболеваемость которой неуклонно растет. По данным общемировой статистики распространенность ФП колеблется от 2% до 4% у взрослого населения [1], и прогнозируется, что к 2030 г. в странах Евросоюза она достигнет 14-17 млн. человек [2] в связи с увеличением продолжительности жизни населения и улучшением диагностики бессимптомной формы заболевания [3].

Актуальность проблемы ФП и ее социально-экономическая значимость определяются большим числом неблагоприятных исходов. ФП ассоциируется с двукратным повышением риска смерти и приводит к пятикратному росту риска ишемического инсульта [4], что требует проведения антикоагулянтной терапии, которая, в свою очередь, может сопровождаться развитием геморрагических осложнений.

В настоящее время доказано, что основой профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП является применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [4].

Традиционно используемый в клинической практике варфарин имеет ряд существенных недостатков: в первую очередь, трудность достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО), а также высокий риск развития геморрагических событий. В связи с этим в большинстве случаев пациентам назначаются ПОАК [5], что отражено в соответствующих клинических рекомендациях [4]. Во многих крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что прямой ингибитор тромбина дабигатран этексилат, а также прямые ингибиторы Ха фактора апиксабан и ривароксабан не уступают по эффективности варфарину [6], обладая предсказуемой фармакодинамикой, широким терапевтическим диапазоном и небольшим количеством взаимодействий с другими лекарственными препаратами и пищей.

Оптимальная оценка гемостаза необходима для коррекции доз антикоагулянтов с учетом индивидуальных особенностей пациента. Тем не менее, на данный момент в клинической практике не существует рутинного унифицированного лабораторного метода с целью контроля эффектов ПОАК. Рутинные тесты, такие как МНО, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) с этой целью малоинформативны [7-10], так как отражают состояние отдельных звеньев системы свертывания крови, обладают низкой чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям и низкой прогностической ценностью в отношении тромботических осложнений. Терапевтический лекарственный мониторинг путем прямого измерения равновесных концентраций антикоагулянта в плазме крови позволяет получить объективные данные о фармакокинетике препарата и ее влиянии на клинические исходы, однако метод является дорогостоящим, и его применение пока не выходит за рамки научных исследований. Более того, на данный момент оптимальные терапевтические концентрации ПОАК в плазме крови не определены [11, 12]. Возможности глобальных интегральных тестов для оценки динамических характеристик тромбообразования, которые измеряют общий результат всех реакций гемостаза в условиях, имитирующих ситуацию *in vivo*, подробно исследованы не были [13]. Известно несколько таких методов [14-19], и одним из наиболее перспективных в современной коагулологии является тест «Тромбодинамика» (ТД).

Тест ТД оценивает качественные и количественные характеристики коагуляционного состояния плазмы крови, анализируя пространственно-временную динамику роста фибринового сгустка в гетерогенной среде *in vitro* [13]. В основе метода лежит представление о том, что в человеческом организме процесс свертывания крови активируется в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих тканевой фактор. При этом рост фибринового

сгустка начинается от активирующей поверхности и далее распространяется внутрь объема крови уже без контакта с ней. Ранее уже были получены данные о большей информативности этого теста по сравнению с используемыми в настоящее время тромбоэластографией и тестом генерации тромбина [18,20], а также рутинными коагулологическими тестами у пациентов, получающих различные гепарины [18,20]. Методика продемонстрировала высокую чувствительность к изменениям гемостаза как в сторону гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции [16,21-28]. В настоящее время нет ни одного исследования с использованием метода ТД у пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК.

Цель исследования – изучить характеристики процесса тромбообразования у пациентов с ФП, принимающих различные ПОАК, с помощью теста «Тромбодинамика».

## Материал и методы

### Материалы

Для проведения теста ТД была использована диагностическая лабораторная система «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (СДЛ РТ Т-2, ГемаКор, Москва, Россия) и следующие диагностические наборы расходных материалов: двухканальные полимерные кюветы для однократного использования, двухканальные вставки-активаторы, на торцы которых закреплен тканевой фактор [29], микропробирки для контрольных растворов I и II, содержащих смесь ингибитора контактной активации (ингибитор трипсина из кукурузы), и смесь соли ацетата кальция.

Антикоагулянтная терапия проводилась ПОАК в соответствии с их инструкцией по применению: дабигатраном этексилат, ривароксабаном, аписксабаном.

Исследование теста ТД выполнялось на образцах свежей безтромбоцитарной цитратной плазмы крови при комнатной температуре.

### Пациенты

Клиническое исследование проводилось с соблюдением специальных международных правил надлежащей клинической практики. Все процедуры были выполнены в соответствии с этическими стандартами экспертного совета организации и Хельсинской декларации от 1964 г., ее поправками и сопоставимыми этическими стандартами. Протокол исследования одобрен локальным (межвузовским) этическим комитетом (протокол №31-20 от 11.11.2020). Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты <18 лет, беременность или период лактации, обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем), клинически

значимые эпизоды кровотечения в предшествующие 3 мес или состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска кровотечений (обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в предшествующие 6 мес, тромбоцитопения, сопутствующий прием антиагрегантов или других антикоагулянтов и др.), наличие сопутствующей патологии (гематологические заболевания, заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), хроническая болезнь почек 4-5 стадии или клиренс креатинина <30 мл/мин, тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии в предшествующие 6 мес, тяжелые психические расстройства, длительный прием препаратов, обладающих потенциальным нефротоксическим действием, низкая приверженность к лечению).

### Забор крови и подготовка плазмы

Забор крови у пациентов осуществлялся непосредственно перед приемом очередной дозы антикоагулянта (после как минимум 5 периодов его полувыведения, когда концентрация препарата в плазме крови принимала «стационарное» состояние и развивался стабильный фармакодинамический эффект [30]). Руководствовались стандартными правилами забора крови из кубитальной вены для коагулологических тестов. Использовались тип вакуумных пробирок, который оказывал минимальное влияние на результаты теста у здоровых доноров: Vacuette plastic 4.5 ml 3.8% citrate a STAD (Greiner Bio-One; регистрационное удостоверение No ФЦЗ 2011/09572). Соотношение объемов крови и цитрата натрия в пробирке 9:1. Образцы крови центрифугировали при 1600 g в течение 15 мин, отбирали верхнюю часть полученной плазмы, и в дальнейшем путем дополнительного центрифугирования в течение 5 мин при 10000 g получали безтромбоцитарную плазму, используемую для анализа. Процедура выполнялась при комнатной температуре.

### Принципы метода и его параметры

Глобальный коагулологический тест ТД отличается от других глобальных тестов тем, что он имитирует пространственное распределение процесса свертывания крови в кровеносных сосудах и оценивает пространственно-временную динамику роста фибринового сгустка. С помощью видеомикроскопии он позволяет регистрировать образование сгустка, инициированного иммобилизованным на поверхности тканевым фактором. При этом сгусток первоначально формируется на активирующей поверхности, а затем распространяется в плазме без смешивания. Данный подход позволяет учитывать неоднородность свертывания крови

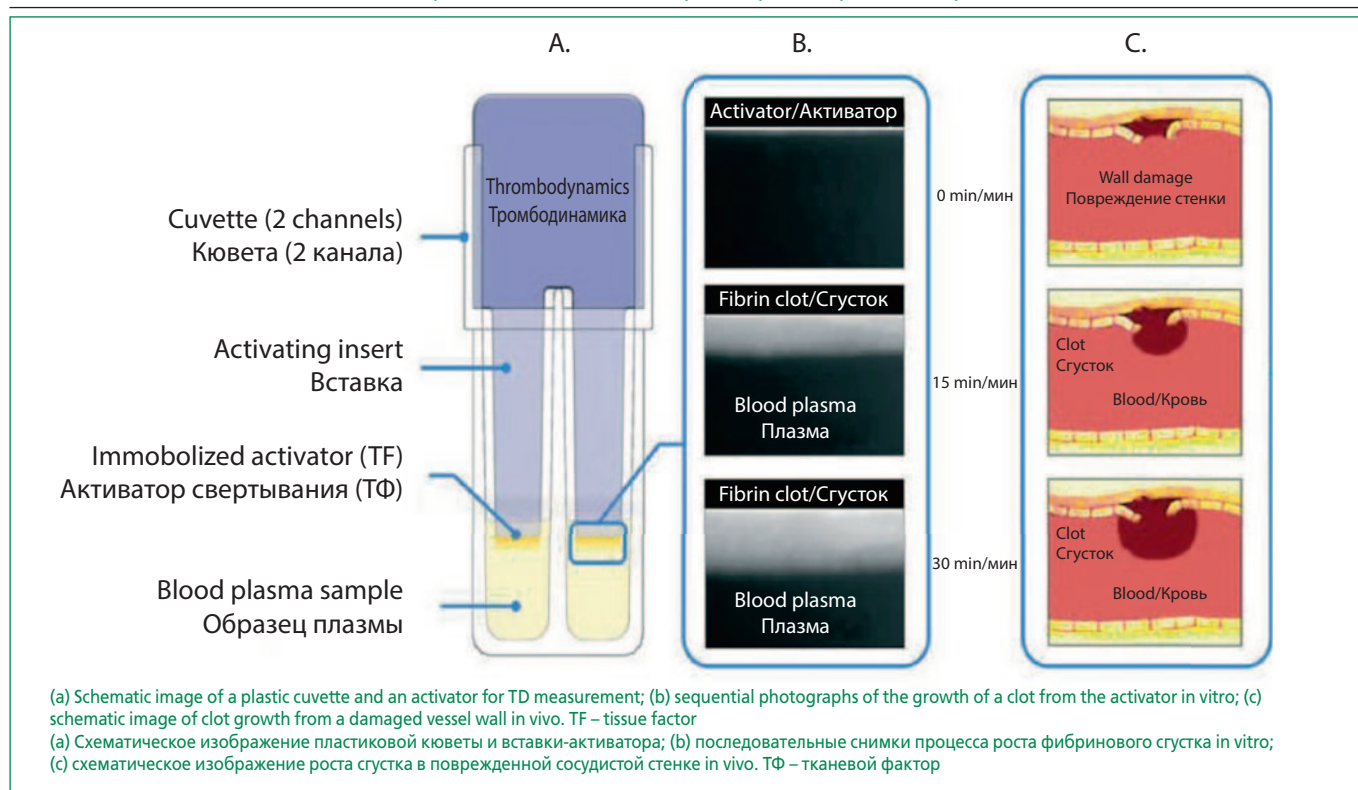


Figure 1. “Thrombodynamics” test simulates a coagulation process *in vivo* [13]

Рисунок 1. Тест «Тромбодинамика» имитирует процесс коагуляции *in vivo* [13].

*in vivo* и имитирует условия коагуляции, близкие к биологической модели, по сравнению с другими глобальными тестами. На рис. 1 представлены схематическое изображение экспериментальной кюветы и процессы роста фибринового сгустка в этой кювете в условиях *in vitro* и в поврежденном кровеносном сосуде. Снимки сгустков с соответствующими тромбодинамическими параметрами представлены на рис. П1 Приложения.

Помимо визуального контроля роста сгустка, прибором производится математическая обработка и получение количественных параметров роста сгустка [13]. Появление спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ) в образце плазмы крови указывает на высокую протромботическую тенденцию [18]. Диапазоны нормальных значений параметров ТД были взяты из инструкции по применению от предприятия-изготовителя. Заранее производителем проводилась проверка предоставленной партии расходных материалов для определения референсных значений параметров ТД. Для данного пула расходных материалов диапазон соответствовал контрольному диапазону значений параметров ТД согласно руководству по эксплуатации СДЛ РТ «Т-2».

Отклонение значений параметров как выше, так и ниже установленных границ референсных диапазонов свидетельствует о развитии патологического состояния. Плотность (D) является оптическим показателем, характеризующим плотность и структуру фибринового

сгустка. Повышение этого показателя свидетельствует об увеличении концентрации фибриногена в плазме крови. Наряду с количественными параметрами в отчете об исследовании выдается последовательность снимков растущего фибринового сгустка, которые наглядно характеризуют состояние гемостаза пациента. Тест ТД показал высокую чувствительность к гипо- и гиперкоагуляционным состояниям различной природы, а также к терапии различными антикоагулянтами (рис. П2-П5 Приложения).

#### Протокол теста «Тромбодинамика»

Подготовленный образец свободной от тромбоцитов плазмы в объеме 120 мкл помещают в микропробирку с контрольным раствором I для последующей инкубации при температуре 37° С в течение 3 мин. Образец плазмы после инкубации переносят в микропробирку с контрольным раствором II, перемешивают пипетированием результирующую смесь. Далее полученную смесь помещают в каналы измерительной кюветы, куда вводится вставка-активатор с тканевым фактором. Осуществляют запуск исследования. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка от торца вставки-активатора в канале кюветы регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки при помощи метода темного поля в течение 30 мин. С помощью программного обеспечения производится построение и расчет показателей кривой роста фибринового сгустка.



### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартных методов вариационной статистики с использованием статистических пакетов программы «R». Для анализа нормальности распределения значений применяли критерий Шапиро-Уилка и гистограммы. Значения нормально распределенных параметров были рассчитаны как среднее арифметическое со среднеквадратичным отклонением ( $\pm SD$ ), для остальных параметров, распределение которых отличалось от нормального, были использованы медиана и квартили. Для изучения корреляции использовался коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование было включено 100 человек с постоянной или пароксизмальной формой ФП, принимающих различные ПОАК в соответствии с инструкцией по применению. Все пациенты не имели в анамнезе тромботических или геморрагических событий на момент включения в исследование. Основные характе-

ристики пациентов представлены в табл. 1 и 2. Остальные исходные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены на рис. П6 Приложения.

При остаточной концентрации различных ПОАК в крови, включая пациентов, получающих сниженные дозы в соответствии с инструкцией к препарату, все тромбодинамические параметры ( $V$ ,  $V_i$ ,  $V_{st}$ ,  $Tag$ ,  $CS$ ,  $D$ ) находились преимущественно в пределах референсных значений, что соответствовало нормокоагуляции (табл. 3). Однако время задержки роста сгустка ( $Tag$ ) превысило 1,5 мин у 13 пациентов, а скорость роста сгустка ( $V$ ) оказалась ниже 20 мкм/мин у 3 пациентов, что соответствовало гипокоагуляции. Также у 17 пациентов было отмечено повышение  $V$  выше 29 мкм/мин, а у троих из них зарегистрировано образование спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ). Кроме состояний, учитываемых шкалой  $CHA_2DS_2-VASc$ , статистически значимых клинических и лабораторных признаков гиперкоагуляции выявлено не было.

С учетом разной фармакодинамики дабигатрана и апиксабана/ривароксабана мы сравнили отдельно в этих подгруппах показатели тромбодинамики.  $V_i$  и  $CS$

Table 1. The basic characteristics of patients

Таблица 1. Основные характеристики включенных пациентов

Параметр	Дабигатран (n=75)	Ривароксабан (n=15)	Апиксабан (n=10)
Мужчины, n (%)	28 (37,3)	11 (73,3)	4 (40,0)
Возраст, годы	75,0 (68,0; 80,0)	68,0 (66,5; 74,0)	68,5 (67,0; 79,3)
Масса тела, кг	82,0 (72,0; 93,5)	85,0 (78,0; 95,0)	80,0 (72,8; 85,8)
ФП пароксизмальная/постоянная, n (%)	46 (61,3)/29 (38,7)	9 (60,0)/6 (40,0)	8 (80,0)/2 (20,0)
$CHA_2DS_2-VASc$	4,00 (3,00; 5,00)	4,00 (2,00; 4,50)	3,50 (2,25; 5,50)
HAS-BLED	2,00 (1,00; 2,50)	2,00 (1,00; 2,50)	1,50 (1,00; 2,75)
Креатинин, мкмоль/л	102,2 (91,1; 116,6)	99,6 (77,6; 109,3)	86,7 (82,6; 103,5)
Клиренс креатинина, мл/мин	57,0 (48,1; 64,1)	72,8 (60,6; 93,5)	52,4 (43,8; 77,8)

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное  
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий

Table 2. Drug groups taken by patients

Таблица 2. Группы препаратов, принимаемых пациентами

Группы	Дабигатран (n=75)	Ривароксабан (n=15)	Апиксабан (n=10)	p
иАПФ/БРА, n (%)	63 (84)	12 (80)	6 (60)	0,170
ББ, n (%)	55 (73)	10 (67)	9 (90)	0,441
Диуретики, n (%)	37 (49)	4 (27)	3 (30)	0,199
БКК, n (%)	29 (39)	5 (33)	5 (50)	0,653
Амиодарон, n (%)	24 (32)	7 (47)	3 (30)	0,595
Другие антиаритмики, n (%)	49 (65)	11 (73)	6 (60)	0,774
Статины, n (%)	55 (73)	11 (73)	8 (80)	1,000

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов

Table 3. Parameters of the "Thrombodynamics" test in patients taking DOACs

Таблица 3. Параметры теста «Тромбодинамика» у пациентов, принимавших различные ПОАК

Параметр	Референсный диапазон	Для всех ПОАК	Дабигатран	Апиксабан/Ривароксабан	p*
Тлаг, мин	0,6-1,5	1,05 (0,85; 1,27)	1,05 (0,85; 1,45)	1,05 (0,95; 1,25)	0,698
Vi, мкм/мин	38-56	44,3±7,7	43,2±6,7	48,2±6,1	0,002
V, мкм/мин	20-29	26,6 (25,0; 29,2)	25,9 (24,3; 28,2)	27,4 (25,8; 28,4)	0,140
Vst, мкм/мин	20-29	26,5 (24,9; 28,4)	25,93 (24,3; 28,2)	27,4 (25,8; 28,4)	0,068
CS, мкм	800-1200	999,7 (912,9; 1084,7)	970,46 (874,2; 1060,5)	1063,93 (999,7; 1110,6)	0,004
D, усл. ед.	15000-32000	22883,1±3199,9	23184,7±2679,9	23089,37±4075,8	0,927

\* - дабигатран против апиксабан/ривароксабан

Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, V (velocity) – скорость роста сгустка, Vi (initial velocity) – начальная скорость роста сгустка, Vst (stationary velocity) – стационарная скорость роста сгустка, Тлаг (lag time) – время задержки роста сгустка, D (density) – плотность сгустка, CS (clot size) – размер сгустка

статистически значимо были выше у пациентов в подгруппе апиксабана/ривароксабана по сравнению с подгруппой дабигатрана (см. табл. 3). Для сниженных доз ПОАК подобные результаты получены не были.

Плотность сгустка (D) была значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами [22947,7 (21477,5; 22947,7) против 22124,8 (19722,8; 22124,8), p=0,035].

Параметр Тлаг оказался значимо выше у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по сравнению с пациентами без таковой [1,2 (1,0; 1,2) против 1,0 (0,8; 1,0), p=0,008], но медиана параметра в обоих случаях находилась в пределах референсных значений.

При анализе были также выявлены корреляции между почечной функцией и тромбодинамическими параметрами. Как видно на диаграммах (рис. 2), имеется статистически значимая, слабая по шкале Чеддока, корреляция между уровнем креатинина и Тлаг, а также скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и плотностью сгустка. С повышением уровня креатинина крови и снижением СКФ повышается значение Тлаг (p=0,038), а с повышением СКФ уменьшается плотность сгустка (p=0,005).

## Обсуждение

В настоящее время общеизвестно, что рутинно используемые лабораторные тесты, такие как АЧТВ, протромбиновое время и МНО не позволяют качественно, и уж тем более количественно, оценить состояние гемостаза [10] у пациентов с ФП, принимающих прямые оральные антикоагулянты. Еще большие трудности вызывает оценка эффективности и безопасности ПОАК, поскольку вышеперечисленные тесты для этой цели обладают низкой специфичностью [10], а возможность применения глобальных тестов у пациентов, принимающих ПОАК, пока оспаривается [13]. Применение же прямого измерения равновесных концентраций препарата в плазме крови пока не выходит за пределы исследовательских лабораторий ввиду высокой стоимости метода и отсутствия достоверных данных об оптимальных терапевтических концентрациях ПОАК в плазме крови [11, 12].

В немногочисленных клинических исследованиях, проведенных с использованием метода ТД при различных клинических состояниях, данный тест продемонстрировал достаточно большую чувствительность к терапии антикоагулянтами (гепаринами, варфарином [31, 32]) по сравнению с АЧТВ, тестом генерации тром-

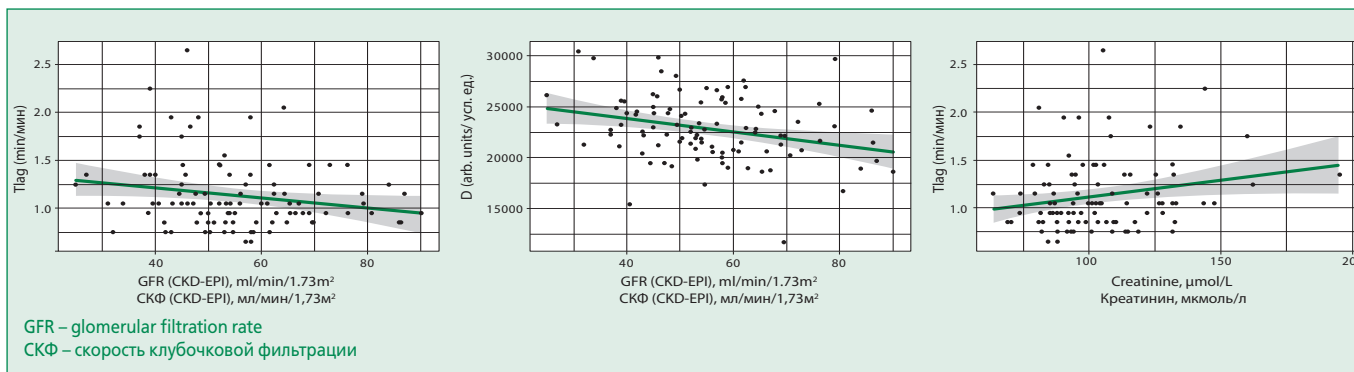


Figure 2. Correlation between renal function and TD parameters

Рисунок 2. Корреляция между функцией почек и параметрами теста «Тромбодинамика»

бина и тромбозаграфией [16,20,26,28]. Кроме того, чувствительность ТД была сопоставима с чувствительностью теста на анти-Ха-активность [20]. В настоящее время подобных данных для ПОАК пока не опубликовано. ТД является хорошо стандартизированным и воспроизводимым. Согласно исследованию E.I. Sinauridze и соавт. [18] внутрилабораторная ошибка среди повторных измерений тромбодинамических параметров, важных для оценки эффекта гепаринов (V и Vi), была приблизительно равна 6%, индивидуальная вариабельность этих параметров у здоровых добровольцев не превышала 7,6-8,0%, в то время как для теста генерации тромбина и тромбозаграфии вариация значений была выше 15-20%. В связи с этим представлялось любопытным оценить параметры ТД у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ПОАК.

По результатам проведенного исследования при остаточной концентрации ПОАК в плазме крови средние значения и медианы показателей ТД находились в диапазоне нормокоагуляции. Полученные результаты подтверждают хорошо известные данные об эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП [4]. Однако были отмечены несколько наблюдений, в которых тромбодинамические параметры выходили за пределы допустимых референсных границ. Гипокоагуляция (повышение Ptag/снижение Vi) перед приемом очередной дозы антикоагулянта расценивается как показатель эффективности препарата; более того, это не сопровождается риском развития кровотечения у пациента. Смещение же гемостаза в сторону гиперкоагуляции на остаточной концентрации препарата резко увеличивает риск тромбозов. У таких пациентов подобное состояние гемостаза может быть поводом для того, чтобы задуматься о коррекции дозы ПОАК или его замене на другой препарат данной группы. Проанализировав возможные клинические и лабораторные факторы, которые могли ассоциироваться с увеличением скорости роста фибринового сгустка у 17% пациентов, статистически значимых факторов гиперкоагуляции выявлено не было: ни форма ФП ( $p=0,72$ ), ни сниженная доза ПОАК ( $p=0,79$ ), ни значительное число баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $p=0,72$ ). У двух женщин было зафиксировано образование спонтанных сгустков, что свидетельствует о высоком протромботическом потенциале плазмы, и может быть связано с присутствием активированных коагулянтных комплексов и повышенной концентрации прокоагулянтных везикул. Следует отметить, что обе пациентки получали сниженные дозы ПОАК, а у одной из пациенток в анамнезе были выраженная анемия и злокачественное новообразование желудка. К сожалению, нам не удалось выявить связь между тромбодинамическими параметрами и клиническими исхо-

дами ввиду низкой частоты геморрагических и тромбоземболических событий, а также практической невозможности получить образец крови для анализа в момент события. Необходимы крупные проспективные исследования, которые могут пролить свет на эту тему.

Сравнивая полученные данные с данными ранее опубликованного исследования [20], включавшего пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) и нефракционированные гепарины (НФГ), мы отметили, что вариабельность параметра V у пациентов на ПОАК была в гораздо более узком диапазоне, особенно по сравнению с НФГ, в то время как большинство пациентов находились в состоянии нормокоагуляции. Это может свидетельствовать о более стабильной и предсказуемой фармакодинамике ПОАК по сравнению с НМГ и НФГ. Однако следует учесть, что исследование включало пациентов в различных клинических состояниях, включая послеоперационный период, онкологические заболевания и наличие тромбоза глубоких вен. На данный момент нам удалось найти только один мета-анализ [33], в котором сравнивались ПОАК и НМГ у пациентов с высоким риском тромбоза на основании клинических исходов, и возможно, тест ТД сможет дать более полное представление о преимуществах и недостатках ПОАК в сравнении с другими антикоагулянтами.

Были получены интересные данные по отдельным параметрам ТД. Увеличение начальной скорости роста сгустка и размера сгустка ( $p=0,002$  и  $p=0,004$  соответственно), характеризующих гиперкоагуляцию, у пациентов, принимавших ингибиторы Ха фактора свертывания крови, может свидетельствовать о меньшей антикоагулянтной активности препаратов на остаточной концентрации по сравнению с прямым ингибитором тромбина, что, возможно, связано с более ранним окончанием действия ингибиторов Ха фактора. Однако группы сравнения были неравными: 25 человек против 75, кроме того, большинство пациентов из группы дабигатрана имели хроническую болезнь почек (1-3 стадии), что могло оказать влияние на точность полученных результатов, и, более того, в задачи данного исследования не входило прямое сравнение препаратов между собой.

Оказалось, что плотность сгустка статистически значимо выше у женщин, нежели у мужчин ( $p=0,035$ ). Плотность сгустка – оптический показатель, равный интенсивности рассеивания света фибриновым сгустком, который характеризует плотность и структуру образовавшегося фибринового сгустка. Увеличение данного показателя свидетельствует о повышенной концентрации фибриногена в плазме крови, что, соответственно, указывает на повышенную способность крови к тромбообразованию. Известно, что сам по себе женский пол является независимым фактором

риска системных эмболий у пациентов с ФП [34], что отражено в шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Механизмы этого феномена до сих пор неизвестны: предполагается влияние менопаузы, гендерных различий в гемодинамике или специфического ремоделирования сердечно-сосудистой системы [34], а также воздействие более высокого уровня фактора Виллебранда у пожилых женщин [35]. В исследовании J. Gram и соавт. были изучены кинетика полимеризации фибрина, свойства фибриновых нитей, лизис фибринового сгустка и их различия у мужчин и женщин с ФП. У женщин наблюдались более высокие показатели латеральной агрегации протофибрилл во время полимеризации фибрина ( $p < 0,04$ ) и менее интенсивный фибринолиз в сравнении с мужчинами, что говорит о меньшей активности системы фибринолиза и более агрессивной полимеризации фибрина у женщин [36, 37]. Более высокая плотность фибринового сгустка по данным ТД согласуется с известным представлением о повышенном протромботическом профиле у женщин в сравнении с мужчинами.

Субанализ параметров ТД и почечной функции выявил статистически значимую, слабую по шкале Чеддока, корреляцию между Tlag и СКФ, плотностью сгустка D и СКФ, а также между Tlag и уровнем креатинина. Известно, что в большей или меньшей степени из крови ПОАК элиминируются почками, и остаточная концентрация препарата будет сильно зависеть от почечной функции. По мере ее снижения снижается скорость элиминации препарата, продлевая его антикоагулянтный эффект, что проявляется ростом параметра Tlag. Хроническая болезнь почек является фактором риска тромботических осложнений, и повышение плотности сгустка D может отражать более агрессивную полимеризацию фибрина у таких пациентов.

Значения параметра Tlag оказались статистически значимо выше у пациентов с ХСН, однако находятся в пределах нормальных значений. Этот параметр чувствителен к терапии антикоагулянтами, а также удлиняется при тяжелом дефиците факторов внешнего и общего путей свертывания [13]. Хотя удлинение этого параметра наблюдается при гипокоагуляции, наличие ХСН является хорошо известным и изученным фактором риска тромбозов и тромбоэмболий [38-40]. Данный факт пока неясен и требует дальнейшего изучения.

**Ограничения исследования.** Ограничениями проведенного исследования являлось отсутствие контрольной группы пациентов, малый объем выборки и непродолжительное время наблюдения за пациентами, что может оказать влияние на точность полученных результатов.

## **Заклучение**

Нами проведено исследование, в результате которого получены описательные данные параметров теста ТД, выполненного у пациентов с ФП, принимающих различные ПОАК. Полученные данные о нормальной свертываемости крови при остаточной концентрации антикоагулянта согласуются с данными о безопасности и эффективности применения ПОАК, полученными ранее с помощью других методов. Начальная скорость роста сгустка ( $V_i$ ) и Tlag – параметры теста, показавшие наибольшую чувствительность к различным состояниям гемостаза на фоне приема ПОАК. С учетом уже проведенных исследований для гепаринов и варфарина ТД является многообещающей методикой, и могла бы быть перспективной в качестве метода измерения эффективности любого перорального антикоагулянта, в особенности – у коморбидных пациентов, имеющих хроническую болезнь почек. Однако для подтверждения полученных результатов и более полной картины необходимы дальнейшие крупные клинические исследования с возможностью длительного динамического наблюдения за пациентами.

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

**Финансирование:** Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета, Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

**Funding:** The study was performed with the support of the Sechenov University, Pirogov Russian National Research Medical University, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.



## References / Литература

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
- Petrov VI, Shatalova OV, Gerasimov AS, et al. Safety of Using Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):530-7 (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., и др. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):530-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-530-537.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ. Res*. 2017;120(9):1501-17. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;11:CD011373. DOI:10.1002/14651858.CD011373.pub2.
- Nazha B, Pandya B, Cohen J, et al. Perioperative Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138:1402-1411. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031457.
- Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017;48(4):295-313. DOI:10.1093/labmed/lmx050.
- Testa S, Legnani C, Tripodi A, et al. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2194-201. DOI:10.1111/jth.13486.
- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*. 2017;151(1):127-38. DOI:10.1016/j.chest.2016.08.1462.
- Adcock DM, Gosselin RC. The danger of relying on the APTT and PT in patients on DOAC therapy, a potential patient safety issue. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(suppl 1):37-40. DOI:10.1111/ijlh.12658.
- Rodina TA, Mel'nikov ES, Aksenov AA, et al. Development of an HPLC-MS/MS Method for Quantitative Determination of Rivaroxaban in Human Blood Serum. *Pharm Chem J*. 2018;52(4):372-7. DOI:10.1007/s11094-018-1824-3.
- Rodina TA, Mel'nikov ES, Aksenov AA, et al. HPLC-MS/MS Method for Determining Dabigatran in Human Blood Serum. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;51(12):1129-37. DOI:10.1007/s11094-018-1753-1.
- Balandina AN, Koltsova EM, Ataulkhanov FI, et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatr Hematol Immunopathol*. 2018;17(4):114-26 (In Russ.) [Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Атауллаханов Ф.И., и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы Гематологии/Онкологии и Иммунопатологии в Педиатрии*. 2018;17(4):114-26]. DOI:10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
- Joly BS, Sudrié-Arnaud B, Barbay V, et al. Thrombin generation test as a marker for high risk venous thrombosis pregnancies. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(1):114-121. DOI:10.1007/s11239-017-1572-3.
- Hunt H, Stanworth S, Curry N, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015;2015(2):CD010438. DOI:10.1002/14651858.CD010438.pub2.
- Gracheva MA, Urnova ES, Sinauridze EI, et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2015;56(12):3418-25. DOI:10.3109/10428194.2015.1041385.
- Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):665-73. DOI:10.5858/arpa.2014-0170-OA.
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. DOI:10.1016/j.talanta.2017.12.055.
- Castoldi E, Rosing J. Thrombin generation tests. *Thromb Res*. 2011;127(3):S21-25. DOI:10.1016/S0049-3848(11)70007-X.
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199900. DOI:10.1371/journal.pone.0199900.
- Vuimo T, Belikov E, Litinskaya O. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radio-frequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Med Case Rep*. 2015;3(10):333-7. DOI:10.12691/ajmcr-3-10-8.
- Lipets EN, Ataulkhanov FI. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb. J*. 2015;13(1):4. DOI:10.1186/s12959-015-0038-0.
- Calderara DB, Aliotta A, Zermatten MG, et al. Hyper-coagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters. *Thromb Res*. 2020;187:91-102. DOI:10.1016/j.thromres.2020.01.012.
- Roulet S, Labrousse S, Freyburger G. Fibrinolysis during liver transplantation: analysis by the Thrombodynamics method. *J Clin Pathol*. 2019;72(9):636-8. DOI:10.1136/jclinpath-2018-205560.
- Potze W, Adelmeijer J, Porte RJ, et al. Preserved clot formation detected by the Thrombodynamics analyzer in patients with cirrhosis. *Thromb Res*. 2015;135(5):1012-16. DOI:10.1016/j.thromres.2015.02.025.
- Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics: Blood Coagul Fibrinolysis. 2012;23(6):498-507. DOI:10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
- Peshkova AD, Safiullina SI, Evtugina NG, et al. Premorbid Hemostasis in Women with a History of Pregnancy Loss. *Thromb. Haemost*. 2019;119(12):1994-2004. DOI:10.1055/s-0039-1696972.
- Koltsova EM, Balandina AN, Grischuk KI, et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med*. 2018;46(3):251-60. DOI:10.1515/jpm-2016-0333.
- Fadeeva OA, Pantelev MA, Karamzin SS, et al. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates in vitro blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochem Biokhimiia*. 2010;75(6):734-43. DOI:10.1134/s0006297910060088.
- Sychev DA, Levanov AN, Tsomaya IV, et al. Clinico-Pharmacological and Clinical Basis of Multiplicity of Intake of Novel Oral Anticoagulants. *Kardiologia*. 2017;57(11):84-93 (In Russ.) [Сычев Д.А., Леванов А.Н., Цомая И.В. Клинико-фармакологическое и клиническое обоснование кратности применения новых пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2017;57(11):84-93]. DOI:10087/cardio.2017.11.10058.
- Krylov AI, Shulutko AM, Serebriiskii II, et al. Criteria for efficacy of anticoagulant therapy in patients with thromboses of deep veins of lower limbs. *Angiol Vasc Surg*. 2015;21(1):36-43 (In Russ.) [Крылов А.И., Шулушко А.М., Серебрицкий И.И. и др. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2015;21(1):36-43].
- Krylov AI, Shulutko AM, Prasolov NV, et al. Coagulological aspects of treatment of complications of prolonged therapy with warfarin. *Angiol Vasc Surg*. 2016;22(3):33-41 (In Russ.) [Крылов А.И., Шулушко А.М., Прасолов Н.В. и др. Коагулологические аспекты лечения осложнений пролонгированной терапии варфарином. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2016;22(3):33-41].
- Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.144.
- Cove C, Albert CM, Andreotti F, et al. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: Possible mechanisms. *Thromb Haemost*. 2014;111(3):385-391. DOI:10.1160/TH13-04-0347.
- Conway DSG, Heeringa J, Van Der Kuip DAM, et al. Atrial Fibrillation and the Prothrombotic State in the Elderly: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(2):413-17. DOI:10.1161/01.str.0000051728.85133.32.
- Ramanathan R, Gram JB, Sidelmann JJ, et al. Sex difference in fibrin clot lysis: Association with coronary plaque composition. *Thromb Res*. 2019;174:129-36. DOI:10.1016/j.thromres.2018.12.020.
- Gram J, Skov J, Bladbjerg EM, et al. Gender Differences in Fibrin Polymerization and Lysis of Fibrin in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2016;25(2):292-7. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.031.
- Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1424-6. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00033-9.
- Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, et al. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation*. 2001;103(13):1746-51. DOI:10.1161/01.cir.103.13.1746.
- de Peuter OR, Kok WEM, Torp-Pedersen C, et al. Systolic heart failure: a prothrombotic state. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(5):497-504. DOI:10.1055/s-0029-1234145.

About the Authors / Информация об авторах:

**Гебекова Зарема Алиосмановна** [Zarema A. Gebekova]  
ORCID 0000-0001-6901-5663

**Иванов Илья Игоревич** [Ilya I. Ivanov]  
ORCID 0000-0003-3438-069X

**Айлар Асамбаева** [Ailar Asambayeva]  
eLibrary SPIN 6153-0573, ORCID 0000-0001-5399-7586

**Скрипка Алена Игоревна** [Alena I. Sripka]  
ORCID 0000-0001-6753-1365

**Соколова Анастасия Андреевна** [Anastasya A. Sokolova]  
eLibrary SPIN 2153-3542, ORCID 0000-0001-5938-8917  
**Напалков Дмитрий Александрович** [Dmitry A. Napalkov]  
eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711  
**Вуймо Татьяна Алексеевна** [Tatiana A. Vuimo]  
ORCID 0000-0003-3491-1884