



Экспериментальная оценка риска геморрагических осложнений после парентерального введения прямых антикоагулянтных препаратов – дабигатрана этексилата и ривароксабана

В.А. Пугач, М.А. Тюнин, Е.А. Тарасов, А.С. Гоголевский, Е.И. Строкина

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны России, Санкт-Петербург

Контактная информация: к.б.н. Пугач Виктория Александровна, glandula_pinealis@mail.ru; к.м.н. Тюнин Михаил Александрович, tyunin84@mail.ru

Исследована эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и ривароксабана при их подкожном введении крысам. В качестве препарата сравнения использовали гепарин натрия. Выявлено, что через 2 ч после введения гепарина натрия (250; 500; 1000 ед./кг), дабигатрана этексилата (4,0; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0 мг/кг) и ривароксабана (2,5; 5,0; 7,5; 10,0 мг/кг) наступает выраженный антикоагулянтный эффект. Гепарин натрия (в дозе 1000 ед./кг) и ривароксабан (в дозе 10,0 мг/кг) вызывают значительную пролонгацию времени хвостового кровотечения и критическое увеличение показателей коагуляционного гемостаза. При определении широты терапевтического действия исследуемых препаратов установлено, что дабигатрана этексилат имеет большую терапевтическую широту, чем гепарин натрия и ривароксабан. Результаты исследования могут служить обоснованием возможности разработки инъекционной лекарственной формы дабигатрана этексилата и могут быть использованы для совершенствования терапии критических состояний с высоким риском развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в условиях чрезвычайных ситуаций и вооруженных конфликтов.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, ривароксабан, геморрагические осложнения.

Введение

В настоящее время антикоагулянтная терапия с применением препаратов гепарина (нефракционированный гепарин – НФГ, низкомолекулярные гепарины – НМГ) является ведущим способом коррекции нарушений системы гемостаза при различных неотложных состояниях, сопровождающихся дисрегуляцией агрегатного состояния крови. Вместе с тем, в некоторых случаях (в частности,

при политравме, термической и ингаляционной травме) для проведения лечебных мероприятий в рамках скорой и первичной медико-санитарной помощи методическими документами рекомендовано назначение только НФГ [3, 4].

Известно, что одним из наиболее тяжелых осложнений политравм различной этиологии (минно-взрывная, комбинированная, сочетанная, ингаляционная) является синдром диссемини-

рованного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), патогенез которого характеризуется дефицитом антитромбина III. В таких случаях ДВС-синдром отличается быстрым развитием (от нескольких десятков минут до суток) и высокой летальностью (до 50%) [1, 11]. Установлено, что применение гепаринотерапии при таких состояниях по причине сниженного уровня антитромбина III впоследствии может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбозов. Кроме того, на фоне ДВС-синдрома нередко возникает гепарин-индуцированная тромбоцитопения, определяющая высокий риск развития парадоксальных тромбозов [7, 10].

В связи с тем, что использование НФГ и НМГ недостаточно эффективно при ДВС-синдроме, представляется актуальным поиск альтернативных гепаринотерапии способов фармакологической коррекции нарушений системы гемостаза при тяжелых травмах различной этиологии, когда требуется быстрое применение антикоагулянтов в инъекционной форме.

В последние годы активно изучаются возможности применения новых оральных антикоагулянтов – дабигатрана этексилата (прямой ингибитор IIa) и ривароксабана (прямой ингибитор Xa) в терапии и профилактике тромбозов различной этиологии. Ряд исследований демонстрирует возможность перорального применения дабигатрана этексилата и ривароксабана в терапии некоторых форм ДВС-синдрома [9, 13, 14]. Кроме того, известно, что предварительное пероральное введение ривароксабана крысам оказывало протективный эффект и нивелировало проявления гиперкоагуляции в модели эндотоксин-индуцированного ДВС-синдрома [12].

Поскольку ингибирование IIa и Xa является основополагающим механизмом в купировании развития ДВС-синдрома [8], использование селективных препаратов, обеспечивающих высокоспецифическое и независимое от уровня антитромбина III блокирование активации факторов свертывания, раскрывает перспективы для совершенствования методов терапии нарушений гемостаза при критических состояниях.

С учетом указанных обстоятельств, **целью** нашего исследования стало изучение эффективности и безопасности дабигатрана этексилата и ривароксабана при инъекционном введении.

Материалы и методы

В качестве исследуемых антикоагулянтов использовали дабигатрана этексилат («MedChemExpress», США) в дозах 1,0; 2,5; 4,0; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0 мг/кг; ривароксабан («MedChemExpress», США) в дозах 1,0; 2,5; 5,0; 7,5; 10,0 мг/кг; гепарин натрия («Синтез АКОМП», Россия) в дозах 100; 250; 500; 1000 ед./кг.

Исследование выполнено на 170-ти взрослых самцах крыс популяции линий Wistar массой тела 250-300 г, по 10 животных в каждой группе. Животные содержались в условиях вивария с соблюдением основных зоогигиенических требований: температурный режим: 20-24°C, 12-часовой световой день, свободный доступ к корму и воде. Экспериментальная работа проводилась в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Антикоагулянты вводили в виде суспензий, приготовленных на физ. р-ре. В качестве контроля использовали животных после инъекции физ. р-ра. Применяли подкожный путь введения. Время кровотечения исследовали через 1 ч после инъекций р-ров. Животных наркотизировали внутривенной инъекцией пентобарбитала (60 мг/кг), после чего проводили резекцию кончика хвоста (2 мм) с последующим погружением его во флакон с физ. р-ром, подогретым до 37°C [2]. Время кровотечения фиксировали до полной его остановки (но не более 1 ч).

Через 2 ч после инъекций отбирали пробы крови, стабилизировали ее цитратом натрия, а затем центрифугировали при температуре 20°C (15 мин при 3000 об./мин). Далее отбирали плазму крови и определяли показатели коагуляционного гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ). Исследования проводили при помощи реагентов НПО «Ренам» (Россия) на коагулометре «Техномедика АПГ2-02П».

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 10.0. Определяли средние значения и их стандартные ошибки, для сравнения средних значений использовали однофакторный дисперсионный анализ по post-hoc t-критерию по методу Тьюки, за достоверные принимали значения, при которых $p < 0,05$. С целью выявления зависимости между показателями времени кровотечения и показателями коагуляционного гемостаза применяли ранговый коэффициент корреляции Пирсона. Степень связи между показателями оценивали, считая значения ко-

эффициента: 0,3 и менее – показатели слабой корреляции; значения от 0,4 до 0,7 – показатели умеренной корреляции; 0,7 и более – показатели высокой корреляции. Методом пробит-анализа по Финни вычисляли эффективные и токсические дозы антикоагулянтов.

Результаты исследований

Длительность кровотечения

Подкожное введение гепарина натрия (250 ед./кг) вызывало пролонгацию времени кровотечения в 3,8 раз, а в дозе 500 ед./кг – в 6,1 раза. Увеличение дозы этого антикоагулянта до 1000 ед./кг приводило к продлению хвостового кровотечения свыше одного часа. Введение дабигатрана этексилата (1,0 и 2,5 мг/кг) и ривароксабана (1,0 мг/кг) не оказывало влияния на продолжительность кровотечения в сравнении с контрольными животными. Повышение дозы дабигатрана этексилата до 4,0; 5,0; 7,5; 10,0 и 15,0 мг/кг повышало длительность кровотечения в 4,0; 4,1; 8,1; 8,6 и 9,4 раза соответственно. Инъекция ривароксабана вызывала увеличение времени кровотечения в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг в 6,9 раз, а в дозе 7,5 мг/кг – в 10 раз. Повышение дозы ривароксабана до 10,0 мг/кг способствовало пролонгации данного показателя свыше одного часа.

Показатели коагуляционного гемостаза

1) **АЧТВ.** Инъекция гепарина натрия (250 ед./кг) не изменяла АЧТВ, а в дозе 500 ед./кг – увеличивала этот параметр в 1,9 раза. Повышение дозы гепарина натрия до 1000 ед./кг пролонгировало АЧТВ более чем в 4 раза. Применение дабигатрана этексилата в дозах 1,0 и 2,5 мг/кг не оказывало влияния на показатели АЧТВ, а повышение дозы до 4,0;

5,0; 7,5; 10,0 и 15,0 мг/кг приводило к увеличению этого параметра в 1,4; 1,6; 2,3; 2,9 и 3,1 раза соответственно. Ривароксабан в дозе 5,0 мг/кг пролонгировал АЧТВ в 1,3 раза, в дозе 7,5 мг/кг – в 1,6 раза, а в дозе 10,0 мг/кг – в 1,8 раз. Инъекции ривароксабана в меньших дозировках (1,0 и 2,5 мг/кг) не оказывали влияния на показатели АЧТВ.

2) **ПВ.** Введение гепарина натрия в максимальной дозе (1000 ед./кг) приводило к изменению показателей ПВ, т.е. способствовало его пролонгации в 1,7 раза. Дабигатрана этексилат в дозе 5,0 мг/кг увеличивал ПВ в 1,4 раза, в дозах 7,5 и 10,0 мг/кг – в 2,5 раза, в дозе 15,0 мг/кг – в 2,9 раза. Инъекция рива-

роксабана в дозе 2,5 мг/кг пролонгировала ПВ в 1,5 раза, в дозе 5,0 мг/кг – в 2 раза, в дозе 7,5 мг/кг – 2,9 раза, а в дозе 10,0 мг/кг – в 3,5 раза. Применение дабигатрана этексилата и ривароксабана в меньших дозировках не оказывало влияния на показатели ПВ (табл. 1).

Исследование взаимосвязи между показателями длительности кровотечения и коагуляционного гемостаза после введения дабигатрана этексилата и ривароксабана

Выявлена высокая степень корреляции между показателями длительности кровотечения и показателями коагуляционного гемостаза после инъекции дабигатрана этексилата: АЧТВ ($r=0,7$),

Таблица 1

Продолжительность времени кровотечения и показатели коагуляционного гемостаза после введения антикоагулянтов

Вводимое вещество		Длительность кровотечения, мин	АЧТВ, с	ПВ, с
Физ. р-р		5,32±0,43	23,68±1,18	20,31±0,68
Гепарин натрия (ед./кг)	100	7,81±1,03	26,20±1,52	19,30±0,57
	250	20,11±1,44*	32,15±2,01*	21,02±0,88
	500	32,41±4,96*	44,35±2,54*	20,80±0,74
	1000	более 1 ч	более 100 с	37,36±0,79*
Дабигатрана этексилат (мг/кг)	1,0	6,68±1,56	27,18±1,10	23,08±0,94
	2,5	8,24±2,01	26,94±1,42	22,82±1,02
	4,0	21,13±1,04*	32,19±2,10*	24,33±1,94
	5,0	22,02±5,06*	38,07±2,81*	29,78±1,48*
	7,5	43,02±3,82*	55,17±5,38*	55,15±5,17*
	10,0	45,57±2,58*	67,92±5,01*	51,75±6,11*
	15,0	50,26±3,55*	74,28±6,20*	58,40±5,87*
Ривароксабан (мг/кг)	1,0	3,98±0,52	20,58±1,05	23,45±0,31
	2,5	36,89±3,29*	22,55±1,68	31,05±2,05*
	5,0	36,72±1,82*	30,20±1,96*	40,16±1,83*
	7,5	55,42±3,57*	37,82±2,22*	58,48±6,03*
	10,0	более 1 ч	44,18±2,46*	70,30±3,51*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с животными после введения физ. р-ра.

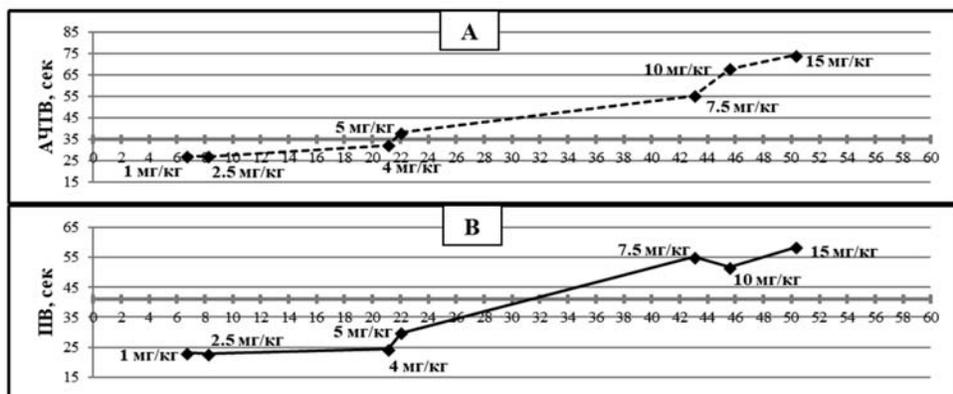


Рис. 1. Зависимость показателей времени кровотечения от АЧТВ (А) и ПВ (В) после введения дабигатрана этексилата (по оси абсцисс – длительность кровотечения, мин; по оси ординат – показатели клоттинговых тестов, сек).

ПВ ($r=0,74$). Зависимость между этими показателями отражена на рис. 1. Отмеченное по оси ординат увеличение АЧТВ более 35 с и ПВ более 41 с свидетельствует о наступлении ожидаемого антикоагулянтного эффекта. Представленные иллюстрации свидетельствуют о том, что тест АЧТВ является более чувствительным для выявления ожидаемого антикоагулянтного эффекта после инъекции дабигатрана этексилата. В соответствии с показателями АЧТВ ожидаемый гипокоагуляционный эф-

фект наступает при увеличении времени хвостового кровотечения у крыс свыше 20 мин. Показатели ПВ свидетельствует, что ожидаемый эффект наступил только при пролонгировании времени кровотечения более 32 мин.

Выявлена высокая степень корреляции между показателями длительности кровотечения и показателями коагуляционного гемостаза после введения ривароксабана: АЧТВ ($r=0,85$), ПВ ($r=0,87$). Зависимость между этими показателями отражена на рис. 2. Для выявления

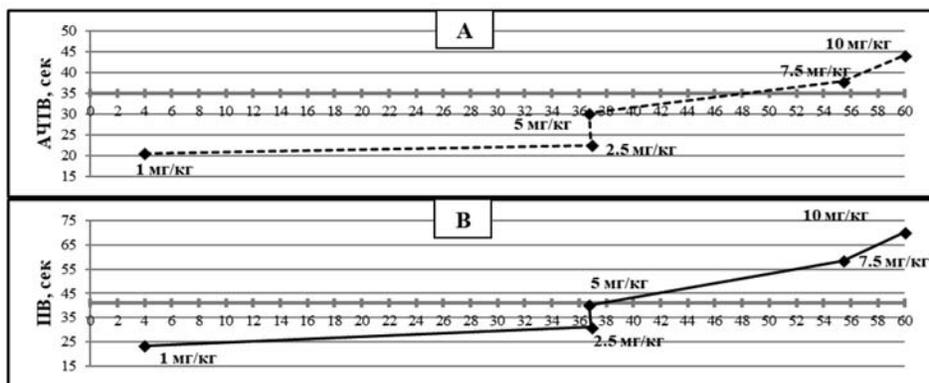


Рис. 2. Зависимость показателей времени кровотечения от АЧТВ (А) и ПВ (В) после введения ривароксабана (по оси абсцисс – длительность кровотечения, мин; по оси ординат – показатели клоттинговых тестов, сек).

ожидаемого антикоагулянтного эффекта после инъекции ривароксабана тест ПВ является более чувствительным, чем АЧТВ. В соответствии с показателями ПВ ожидаемый гипокоагуляционный эффект наступает при пролонгировании времени хвостового кровотечения у крыс свыше 36 мин. Напротив, показатели АЧТВ свидетельствует, что ожидаемый эффект наступил только при увеличении времени кровотечения более 45 мин.

Вычисление эффективных и токсических доз дабигатрана этексилата и ривароксабана

Методом пробит-анализа по Финни определены эффективная терапевтическая (ЭД50) и токсическая (ТД50) дозы антикоагулянтов на основании показателей АЧТВ и ПВ. Критерии расчета ЭД50 антикоагулянтов: увеличение АЧТВ в 1,5 раза, а ПВ – в 2 раза. Критерии для расчета ТД50: АЧТВ – более 80 с, увели-

чение ПВ более чем в 3 раза [4]. ЭД50 и ТД50 гепарина натрия определяли по показателям АЧТВ, поскольку этот тест является специфическим при мониторинге эффективности гепаринотерапии.

В соответствии с результатами предыдущего исследования для дабигатрана этексилата ЭД50 и ТД50 рассчитывали по показателям АЧТВ, а для ривароксабана – по показателям ПВ.

Полученные методом пробит-анализа результаты позволили выявить дозы антикоагулянтов, вызывающие значимые изменения показателей коагуляционного гемостаза ($p < 0,05$). Определенные нами ЭД50 дабигатрана этексилата и ривароксабана приводят к ожидаемому антикоагулянтному эффекту. ТД50 препаратов способствуют развитию значительной гипокоагуляции и могут быть значимыми для прогнозирования риска развития геморрагических осложнений (табл. 2).

Таблица 2

Эффективные и токсические дозы гепарина натрия, дабигатрана этексилата и ривароксабана при их парентеральном введении (n=10)

Препарат	Доза	Кол-во животных с ожидаемым эффектом	Кол-во животных с токсическим эффектом	ЭД50	ТД50	ЭД16	ТД16	ШТД
Гепарин натрия (ЕД/кг)	100	0	0	328,48 ±78,44	644,38 ±98,58	80,42	423,94	5,27
	250	4	0					
	500	9	2					
	1000	10	10					
Дабигатран этексилат (мг/кг)	1,0	0	0	4,67 ±0,81	13,97 ±1,73	1,05	7,26	6,91
	2,5	0	0					
	4,0	4	0					
	5,0	8	0					
	7,5	9	3					
	10,0	9	3					
Ривароксабан (мг/кг)	1,0	0	0	4,66 ±0,55	8,06 ±0,89	2,52	5,24	2,08
	2,5	1	0					
	5,0	7	0					
	7,5	9	4					
	10,0	10	8					

Определение терапевтической широты фармакологических веществ (ШТД) производили по следующей формуле: $ШТД = ТД16 / ЕД16$. Выявлено, что дабигатрана этексилат обладает большей терапевтической широтой ($7,26/1,05=6,91$), чем гепарин натрия ($423,94/80,42=5,27$) и ривароксабан ($5,24/2,52=2,08$).

Обсуждение результатов

Парентеральное применение таких антикоагулянтов, как дабигатрана этексилат и ривароксабан взамен НФГ и НМГ, при критических состояниях может быть перспективным ввиду наличия у препаратов гепарина ряда недостатков: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, снижение уровня антитромбина III, гепаринорезистентность с последующими тромбозами. Следовательно, актуальным представляется исследование препаратов, обладающих таргетным и легкоуправляемым антикоагулянтным эффектом, чем, по данным литературы, и характеризуются высокоселективные ингибиторы IIa (дабигатрана этексилат) и Xa (ривароксабан) факторов свертывания крови [5, 7, 10].

В настоящей работе исследована эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и ривароксабана при их подкожном введении крысам. В качестве препарата сравнения использовали гепарин натрия. Показано, что в первые 2 ч после введения гепарина натрия (250, 500, 1000 ед./кг), дабигатрана этексилата (4,0; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0 мг/кг) и ривароксабана (2,5; 5,0; 7,5; 10,0 мг/кг) происходит выраженное снижение свертываемости крови. В результате статистического анализа выявлена высокая степень корреляции между показателями

коагуляционного гемостаза и длительности кровотечения, что свидетельствует о тесной связи между дозозависимым увеличением времени кровотечения и изменением показателей клоттинговых тестов. Кроме того, изучение зависимости исследуемых показателей позволило нам предположить, что для выявления ожидаемого антикоагулянтного эффекта, а также прогнозирования риска развития геморрагических осложнений после парентерального введения дабигатрана этексилата показательным является мониторинг свертываемости плазмы крови в тесте АЧТВ, а ривароксабана – в тесте ПВ. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, в которых показано увеличение АЧТВ и ПВ в ответ на пероральный прием дабигатрана этексилата и ривароксабана, причем в своих рекомендациях авторы подчеркивают наибольшую чувствительность АЧТВ для дабигатрана этексилата и ПВ для ривароксабана [5, 6].

При определении широты терапевтического действия исследуемых препаратов выявлено, что дабигатрана этексилат имеет большую терапевтическую широту, чем гепарин натрия и ривароксабан.

Таким образом, установлено, что дабигатрана этексилат обладает более управляемым терапевтическим эффектом при подкожном введении по сравнению с гепарином натрия и ривароксабаном. Полученные результаты могут служить обоснованием возможности разработки инъекционной лекарственной формы дабигатрана этексилата и могут быть использованы для совершенствования терапии критических состояний с высоким риском развития ДВС-синдрома в условиях чрезвычайных ситуаций и вооруженных конфликтов.

Выводы

1. Определены эффективные дозы (ЭД50) дабигатрана этексилата ($4,67 \pm 0,81$ мг/кг) и ривароксабана ($4,66 \pm 0,55$ мг/кг) при их подкожном введении.

2. С целью прогнозирования риска развития геморрагических последствий на фоне приема антикоагулянтных препаратов определены токсические дозы (ТД50) для дабигатрана этексилата ($13,97 \pm 1,73$ мг/кг) и ривароксабана ($8,06 \pm 0,89$ мг/кг) при их подкожном введении.

3. Дабигатрана этексилат превосходит по широте терапевтического действия гепарин натрия и ривароксабан, что может свидетельствовать о большей управляемости терапевтического эффекта.

4. Результаты исследования могут служить обоснованием возможности разработки инъекционной лекарственной формы дабигатрана этексилата для подкожного введения как наиболее безопасного среди исследованных препаратов.

Список литературы

1. Кубышкин А.В., Пылаева Н.Ю., Фомочкина И.И., Писарев А.А. Травма, гемостаз и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания: патогенетические механизмы нарушений гемокоагуляции // Клиническая патофизиология. – 2016. – Т. 22. – № 4. – С. 104-117.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / Под общ. ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
3. Саввин Ю.Н., Кудрявцев Б.П. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с политравмой в чрезвычайных ситуациях. – М., 2015. – 66 с.
4. Шабанов В.Э., Саввин Ю.Н., Алексеев А.А. и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в чрезвычайных ситуациях. – М., 2015. – 37 с.
5. Adcock D.M., Gossett R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review // Thromb Res. – 2015. – V. 136, No. 1. – Pp. 7-12.

6. Baglin T., Keeling D., Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology // British J. of Haematology. – 2012. – V. 159, No. 4. – Pp. 427-429.
7. East J.M., Cserti-Gazdewich C.M., Granton J.T. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill patient // Chest. – 2017. – S. 0012-3692(17). – Pp. 33223-3.
8. Kadohira Y., Yamada S., Matsuura E., et al. Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban // Intern Med. – 2017. – V. 56, No. 21. – Pp. 2913-17.
9. Kawano H., Hata T., Uda A., Maemura K. Use of rivaroxaban for the effective management of disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm // Intern Med. – 2015. – V. 54. – Pp. 2625-28.
10. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – V. 141. – Pp. 495-530.
11. Maegele M., Schochl H., Cohen M.J. An update on the coagulopathy of trauma // Shock. – 2014. – V. 41. – Pp. 21-25.
12. Perzborn E., Hirth-Dietrich C., Fischer E., et al. Rivaroxaban has protective effects in a model of disseminated intravascular coagulation (DIC) in rats // Blood. – 2007. – V. 110. – P. 935.
13. Randrianarisoa E., Kopp H.G., Balletshofer B.M., et al. Management of disseminated intravascular coagulopathy with direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in Klippel-Trenaunay syndrome // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2013. – V. 24, No. 7. – Pp. 766-770.
14. Yasumoto A., Ishiura R., Narushima M., Yatomi Y. Successful treatment with dabigatran for consumptive coagulopathy associated with extensive vascular malformations // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2017. – V. 28, No. 8. – Pp. 670-674.

References

1. Kubyshekin A.V., Pylayeva N.Yu., Fomochkina I.I., Pisarev A.A. Trauma, hemostasis and disseminated intravascular coagulation syndrome: pathogenic mechanisms of coagulation disorders]. Klinicheskaya patofiziologiya [Clinical pathophysiology]. 2016. V. 22. No. 4. Pp. 104-117. (In Russian).

2. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1 [Guidelines for preclinical research of drugs. Part I]. Ed. by Mironov A.N. Moscow: Grif i K. 2012. 944 p. (In Russian).
3. *Savvin Yu.N., Kudryavcev B.P.* Klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi postradavshim s politravmoj v chrezvychajnykh situacijah [The clinical guidelines for medical care delivery in polytrauma in emergency]. Moscow. 2015. 66 p. (In Russian).
4. *Shabanov V.Eh., Savvin Yu.N., Alekseev A.A., et al.* Klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi postradavshim s termicheskoj travmoj v chrezvychajnykh situacijah [The clinical guidelines for medical care delivery in thermal trauma in emergency]. Moscow. 2015. 37 p. (In Russian).
5. *Adcock D.M., Gosselin R.* Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res.* 2015. V. 136, No. 1. Pp. 7-12.
6. *Baglin T., Keeling D., Kitchen S.* Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *British J. of Haematology.* 2012. V. 159, No. 4. Pp. 427-429.
7. *East J.M., Cserti-Gazdewich C.M., Granton J.T.* Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill patient. *Chest.* 2017. S. 0012-3692(17). Pp. 33223-3.
8. *Kadohira Y., Yamada S., Matsuura E., et al.* Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Intern Med.* 2017. V. 56, No. 21. Pp. 2913-17.
9. *Kawano H., Hata T., Uda A., Maemura K.* Use of rivaroxaban for the effective management of disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Intern Med.* 2015. V. 54. Pp. 2625-28.
10. *Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012. V. 141. Pp. 495-530.
11. *Maegle M., Schochl H., Cohen M.J.* An update on the coagulopathy of trauma. *Shock.* 2014. V. 41. Pp. 21-25.
12. *Perzborn E., Hirth-Dietrich C., Fischer E., et al.* Rivaroxaban has protective effects in a model of disseminated intravascular coagulation (DIC) in rats. *Blood.* 2007. V. 110. P. 935.
13. *Randrianarisoa E., Kopp H.G., Balletshofer B.M., et al.* Management of disseminated intravascular coagulopathy with direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in Klippel-Trenaunay syndrome. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2013. V. 24, No. 7. Pp. 766-770.
14. *Yasumoto A., Ishiura R., Narushima M., Yatomi Y.* Successful treatment with dabigatran for consumptive coagulopathy associated with extensive vascular malformations. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2017. V. 28, No. 8. Pp. 670-674.

Experimental assessment of the risk of hemorrhagic complications following parenteral administration of direct anticoagulants: dabigatran etexilate and rivaroxaban

V.A. Pugach, M.A. Tyunin, E.A. Tarasov, A.S. Gogolevskiy, E.I. Strokina

We investigated the efficacy and safety of dabigatran etexilate and rivaroxaban after subcutaneous administration to rats. Heparin sodium was used as a reference drug. It was revealed that 2 hours following heparin sodium administration (250; 500; 1000 U/kg), dabigatran etexilate (4,0; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0 mg/kg) and rivaroxaban (2,5; 5,0; 7,5; 10,0 mg/kg) have pronounced anticoagulant effect. Heparin sodium (1000 U/kg) and rivaroxaban (10,0 mg/kg) caused a significant prolongation of rat tail bleeding time and a critical increase in parameters of blood coagulation. Dabigatran etexilate was shown to be of higher therapeutical possibility than heparin sodium and rivaroxaban. Our results can justify the development of injectable dosage form of dabigatran etexilate. It may be important to improve the treatment of critical states with high risk of disseminated intravascular coagulation in emergency and military conflicts.

Key words: dabigatran etexilate, rivaroxaban, hemorrhagic complications.