

TEG IR NAUJIEJI PERORALINIAI ANTIKOAGULIANTAI

Kristina Kupčinskienė¹, Petras Petkevičius², Lina Mockutė², Jūratė Kondrackienė³,
Darius Trepenaitis¹, Andrius Macas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Gastroenterologijos klinika

Raktažodžiai: dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas, tromboelastografija

Santrauka

Naujieji peroraliniai antikoagulantai (NPA) - dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas yra pranašesni už senuosius atstovus (vitamino K antagonistus ir mažos molekulinės masės heparinus). NPA vartoti patogu ir saugu, tačiau sunkios traumos ar kitų kritinių būklių metu ūmaus ir nevaldomo kraujavimo rizika išlieka. Įprastiniai krešėjimo tyrimai, tokie kaip dalinis aktyvuoto tromboplastino laikas, tarptautinis normalizuotas santykis, trombino laikas tiksliai neatspindi antikoaguliacijos laipsnio NPA vartojantiems ligoniams. Tromboelastografija (TEG) yra vienas iš tyrimo metodų, kuris gali nustatyti antikoaguliacijos laipsnį bei potencialių NPA antidotų efektyvumą. Daugėjant klinikinių studijų apie TEG vaidmenį NPA poveikio bei perdozavimo diagnostikai ir gydymui, šis tyrimas tampa vis svarbesnis klinikinėje praktikoje.

Įvadas

Vitamino K antagonistai (VKA) ir mažos molekulinės masės heparinai (MMM) daug metų buvo pagrindiniai medikamentai, skiriami arterinės ir veninės trombozės profilaktikai. VKA būdinga siauras veikimo spektras, nenuspėjami farmakologiniai efektai ir sąveikos su kitais vaistais. Be to, VKA būtinas dažnas krešėjimo rodiklių monitoravimas, o sukeltos kraujavimo komplikacijos didina juos vartojančių pacientų mirtingumą [1, 2]. MMM yra leidžiami į poodį ir gali sukelti heparino indukuotą trombocitopeniją [3]. Dėl šių priežasčių kuriami nauji antikoagulantai, kurie būtų saugūs, patogesni vartoti ir turėtų efektyvų farmakologinį poveikį.

Naujieji peroraliniai antikoagulantai (NPA) - dabi-

gatanas, rivaroksabanas, apiksabanas yra pranašesni už senuosius atstovus. Vartojant šiuos vaistus nereikia nuolatinio krešėjimo rodiklių stebėjimo, retos vaistų tarpusavio sąveikos, o parenkant dozę nereikia atsižvelgti į paciento amžių ar svorį [3]. NPA vartoti patogu ir saugu, tačiau sunkios traumos ar kitų kritinių būklių metu ūmaus ir nevaldomo kraujavimo rizika išlieka. Šiuo metu trūksta mokslinių studijų, kurios įvertintų hipokoaguliacijos laipsnį sudėtingose klinikinėse situacijose. Efektyvi NPA antagonistinio gydymo strategija klinikinėje praktikoje nėra plačiai iširta [4]. Tromboelastografija (TEG) yra vienas iš tyrimo metodų, kuris gali nustatyti antikoaguliacijos laipsnį bei NPA antagonistų gydymo efektyvumą.

Straipsnio tikslas - remiantis mokslinės literatūros duomenimis, apžvelgti NPA veikimo mechanizmus ir TEG vaidmenį monitoruojant NPA poveikį. Išnagrinėjus naujausius literatūros duomenis pateikti diagnostikos naujoves ir gydymo galimybes.

Tyrimo objektas ir metodas

Atlikta fundamentalių ir klinikinių mokslinių straipsnių apžvalga ir analizė. Ruošiant šį straipsnį paieška buvo vykdoma PubMed, Medline, Cochrane duomenų bazėse. Išnagrinėti naujausi straipsniai apie NPA, jų veikimo mechanizmus, skyrimo indikacijas, TEG ir įprastinių krešėjimo sistemos tyrimų pakitimus vartojant NPA. Iš viso išanalizuota 80 mokslinių darbų, atrinkta 40 aktualiausių mokslinių publikacijų.

Dabigatranas. Dabigatranas yra tiesioginis trombino inhibitorius, pasižymintis greita veikimo pradžia [5, 6]. Vaistas specifiskai ir grįžtamai slopina tiek su fibrinu susijungusį, tiek laisvąjį trombiną, jungdamasis prie aktyviosios trombino srities. Jis skiriasi nuo netiesioginių trombino inhibitorių (MMM), kurie negali slopinti su fibrinu susijungusio trombino. Kadangi kraujo krešėjimo metu trombinas fibrinogeną verčia fibrinu, jo aktyvumo slopini-

mas stabdo trombų formavimąsi, slopina trombino sukeltą trombocitų agregaciją [6-8].

Vaistas organizme greitai absorbuojamas ir paverčiamas aktyvia forma [6, 8, 9]. Didžiausia dabigatrano koncentracija kraujo plazmoje ir maksimalus antikoaguliacinis poveikis pasiekiamas per 0,5-2 val., tačiau jį pradėjus vartoti pooperaciniu laikotarpiu, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje pasiekama po 6 val., nes vaisto absorbciją veikia anestezija ir virškinimo trakto paralizė [8-11]. Per inkstus šalinama apie 80% nepakitusio dabigatrano, likusi dalis šalinama su tulžimi [8, 9]. Kadangi inkstų funkcija senstant blogėja, dabigatrano eliminacija vyresnio amžiaus asmenims pailgėja [6, 12, 13]. Dabigatrano nerekomenduojama skirti kartu su antikoaguliantais ir antiagregantais dėl didesnės kraujavimo rizikos [5, 13].

Patvirtintos dabigatrano skyrimo indikacijos yra pirminė venų tromboembolijos profilakta, atliekant planines didžiųjų sąnarių keitimo operacijas bei insulto ir sisteminės embolijos profilaktika, sergantiems prieširdžių virpėjimu [12]. Vartojantiems dabigatrana, rekomenduojama jį nutraukti 24 val. prieš įprastinės kraujavimo rizikos invazinę procedūrą ar operaciją ir 48 val. prieš didelės kraujavimo rizikos operaciją. Epiduralinio kateterio laikymo metu gali padidėti spinalinės ar epiduralinės hematomos rizika, todėl, ištraukus kateterį, pirma dabigatrano dozė gali būti skiriama praėjus ne mažiau kaip 2 val., stebint dėl galimų neurologinių požymių ir simptomų [7, 12]. Didesnės už rekomenduojamas dabigatrano dozės didina kraujavimo riziką. Specifinio vaisto antidoto nėra. Iš organizmo dabigatrana galima pašalinti taikant hemodializę, tačiau klinikinės patirties, įrodančios šios procedūros veiksmingumą, sukaupta mažai [7, 8, 12].

Rivaroksabanas. Rivaroksabanas yra geriamasis selektyvus tiesioginis aktyvuoto X (Xa) faktoriaus inhibitorius [5, 14]. Rivaroksabanas gali slopinti laisvą, prisijungusį prie trombocitų ir protrombinazės komplekse esantį Xa faktorių, kai tuo tarpu netiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai (pvz., fondaparinuxas) slopina tik protrombinazės komplekse esantį Xa faktorių [5, 15, 16]. Vaistas pasižymi greita veikimo pradžia, numatomomis bei dozei proporcingomis farmakokinetinėmis ir farmakodinaminėmis savybėmis. Didžiausia vaisto koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 2-4 val., pusinis eliminacijos laikas yra apie 10 val. Iš organizmo vaistas šalinamas dviem keliais: didžioji dalis (apie 66%) - per inkstus, likusi – su tulžimi. Asmenys, sergantys lėtiniu inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu, rivaroksabaną turėtų vartoti atsargiai dėl padidėjusio kraujavimo rizikos [15-18].

Rivaroksabanas, vartojamas kartu su aspirinu ir klopidogreliu ar tiklopidinu, yra skirtas trombozių profilaktikai

pacientams ūmaus koronarinio sindromo metu. Šis vaistas taip pat gali būti skiriamas venų tromboembolijos profilaktikai suaugusiems asmenims, kuriems atliekamos sąnario pakeitimo operacijos bei insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, esant prieširdžių virpėjimui [5, 14]. Planuojant atlikti invazinę procedūrą, rivaroksabano vartojimą rekomenduojama nutraukti likus mažiausiai 12 val. iki intervencijos. Jeigu invazinė procedūra turi būti atlikta skubiai, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo žalos-naudos santykį [15-17]. Specifinio antidoto prieš farmakologinį rivaroksabano poveikį nėra. Specifinio atvirkštinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), skyrimas galimas, tačiau klinikinė patirtis, skiriant šiuos preparatus yra ribota [15,16,19].

Apiksabanas. Apiksabanas yra tiesioginis aktyvuoto X (Xa) faktoriaus inhibitorius, pasižymintis gera rezorbcija, retomis sąveikomis su kitais vaistais bei turintis ilgą pusinį eliminacijos laiką (12 val.). Turėdamas didelį afinitetą Xa faktoriui, apiksabanas konkuruodamas jungiasi prie laisvo Xa faktoriaus, protrombinazės komplekse esančio Xa, bei Xa faktoriaus, prisijungusio prie trombocitų [5]. Sutrikdomas protrombino vertimas trombinu, todėl fibrinogenas nebėra verčiamas fibrinu. Vartojant du kartus per parą, optimalus įsotinimas pasiekiamas per 3 paras [20]. Vaisto eliminacija vyksta per inkstus ir virškinimo traktą [21].

Šiuo metu daugėja klinikinų tyrimų apie apiksabano veiksmingumą įvairiose klinikinėse situacijose. Atliktose naujausiose studijose buvo lyginamas apiksabano ir enoksaparino veiksmingumas veninės trombozės profilaktikai po kelio protezavimo operacijos, kuriose apiksabanas buvo pranašesnis bei nedidino ūmaus kraujavimo rizikos [22]. Kitose studijoje buvo lyginamas aspirino ir apiksabano veiksmingumas trombozinių komplikacijų profilaktikai pacientams, sergantiems lėtiniu prieširdžių virpėjimu. Apiksabanas buvo veiksmingesnis nei aspirinas insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai bei nedidino kraujavimo rizikos [23, 24].

Nėra duomenų apie patikimą reversinio gydymo strategiją apiksabano perdozavimo ar skubios chirurginės intervencijos atveju [25]. Klinikinų įrodymų, kad PKK patikimai mažina apiksabano poveikį, nėra [26]. Skirtingai nei dabigatranas, apiksabanas negali būti pašalintas iš organizmo hemodializės būdu. Remiantis apiksabano farmakokinetinėmis savybėmis, rekomenduojama jį vėl pradėti skirti praėjus 12-24 val. po invazinės procedūros [22]. Koreliacija tarp vaisto koncentracijos plazmoje ir SPA/INR yra silpna [27].

NPA poveikio monitoravimas įprastiniais krešėjimo sistemos tyrimais. Jungtinėse Amerikos Valstijose, sie-

kiant išvengti tromboembolinių komplikacijų, daugiau nei šešiams milijonams gyventojų skiriama ilgalaikė antikoaguliacinė terapija, ir šis skaičius toliau didėja. Daugėjant klinikinių duomenų apie NPA efektyvumą, jų vartojimas taip pat didėja [28]. Per metus apie 10 proc. pacientų, vartojančių antikoaguliantus, atliekamos operacijos ar kitos invencinės procedūros [29]. Pacientams, vartojantiems NPA, rutininis krešėjimo rodiklių stebėjimas nėra rekomenduojamas. Tačiau esant hemoraginėms komplikacijoms, vaistų perdozavimui ar skubiai chirurginei patologijai gydytojai susiduria su rimtais iššūkiais. Visų pirma nėra patikimų ir greitai atliekamų tyrimų, kurie leistų įvertinti NPA sąlygotą antikoaguliacijos laipsnį. Be to, šiuo metu NPA nėra veiksmingos antidotinės terapijos [30].

Įprastiniai krešėjimo tyrimai, tokie kaip dalinis aktyvuoto tromboplastino laikas (DATL), tarptautinis normalizuotas santykis (TNS), trombino laikas (TL) tiksliai neatspindi antikoaguliacijos laipsnio. Naudojant dabigatraną terapinėmis dozėmis DATL pailgėja 2-3 kartus, tačiau esant vaisto perdozavimui DATL tampa neinformatyvus. TNS yra neįtakojamas ir netinkamas tyrimas NPA antikoaguliacijos laipsnio nustatymui. TL atspindi terapines dabigatranos koncentracijas, tačiau esant didelėms vaisto koncentracijoms šis metodas tampa per jautrus. Hemoclot tyrimas leidžia įvertinti tiesioginių trombino inhibitorių aktyvumą ir atspindi ryšį tarp dabigatranos ir trombino laiko. Dabigatranos plazmos koncentracijos nustatymo tyrimas šiuo metu dar yra tiriamas klinikinėse studijose. Ekarino krešėjimo laikas atspindi trombino generaciją ir tiesiogiai parodo tiesioginių trombino inhibitorių aktyvumą, tačiau klinikinėse studijose su dabigatranu jis nėra išbandytas [7, 30].

Tromboelastografija (TEG). Anksčiau minėti tyrimai parodo kraujo krešėjimo sistemos būklę iki fibrino tinklo formavimosi ir vertina tik atskirus krešėjimo sistemos komponentus. TEG suteikia informaciją apie tolimesnę trombino sąlygotą fibrino polimerizaciją ir trombocitų aktyvaciją. Didžioji dalis trombino susidaro jau po krešulio iniciacijos pradžios, o šis procesas yra tiksliau atspindimas TEG metu [31]. TEG leidžia ištirti visą krešėjimo procesą – krešulio susidarymo pradžią, jo formavimosi greitį, stiprumą, stabilumą bei lizę – viskoelastines krešulio savybes [32]. Vertinimas vyksta viso tyrimo metu, todėl esant nukrypimams nuo normos tam tikrus sprendimus galima priimti jau tyrimo pradžioje. Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami du tromboelastografai: TEG ir ROTEM. Pagrindiniai TEG parametrai: 1) R laikas (laikas iki fibrino formavimosi pradžios); 2) K (laikas nuo fibrino formavimosi pradžios iki tuomet, kai krešulio tvirtumo amplitudė pasiekia 20 mm); 3) alfa kampas (parodo krešulio formavimosi laipsnį); 4) MA (angl. - *maximal amplitude*, absoliutus krešulio stiprumas).

ROTEM prietaiso parametrai atitinka TEG: CT – R laiką, CFT – K ir alfa kampą, MCF – MA; taip pat vertinami atskirai išorinis (Extem) ir vidinis (Intem) krešėjimo keliai [31].

TEG šiandien yra plačiai naudojama kepenų transplantacijų, širdies operacijų metu ir valdant masyvų kraujavimą. 2013 m. TEG yra įtraukta į atnaujintas Europos anesteziologų draugijos sunkaus perioperacinio kraujavimo valdymo bei Europos kraujavimo ir koagulopatijos valdymo sunkios traumos atveju gaires [33, 34]. TEG taikymas vertinant naujųjų peroralinių antikoagulantų poveikį dar nėra plačiai ištirtas ir klinikinėje praktikoje remiasi keletu studijų bei pavieniais klinikiniais atvejais. Tačiau šiuo metu viena iš plačiai tyrinjamų TEG krypčių yra būtent NPA poveikio bei perdozavimo diagnostika ir gydymas, klinikinių studijų šia tema vis daugėja. TEG nėra rutininis NPA poveikio vertinimo metodas, tačiau patikimų, standartizuotų ir klinikinėje praktikoje lengvai prieinamų kitų NPA monitoravimui skirtų tyrimų taip pat nėra. Anesteziologui ligoniai, vartojantys NPA, tampa tikru iššūkiu. Tokių pacientų vis daugėja, todėl neišvengiamai su jais susiduriama ir urgentinėse situacijose [35-37].

Atliekamos studijos, kuriose TEG naudojama vertinant potencialių NPA antidotų poveikį. Teoriškai trombino formavimasis gali būti atkurtas skiriant II arba X faktorius (pvz., PKK), taip pat skiriant rekombinantinį aktyvuotą VII faktorių (rVIIaF), kuris gali inicijuoti Xa faktoriaus gamybą ir skatinti trombino generaciją. Remiantis aprašyta hipoteze šie du prokoaguliaciniai preparatai gali būti efektyvūs tiesioginių Xa faktoriaus inhibitorių (rivaroksabano ir apiksabano) perdozavimo reversijai. Atliktoje studijoje su gyvūnais apiksabano antikoaguliacinio poveikio reversijai buvo naudoti rVIIaF, PKK ir fibrinogeno koncentratas. Apiksabano antikoaguliacinis poveikis buvo nesunkiai aptinkamas naudojant ROTEM [38]. Analogiškoje eksperimentinėje studijoje su triušiais buvo ištirtas rVIIaF ir PKK veiksmingumas bei saugumas rivaroksabano antikoaguliacinio poveikio reversijos vertinimui. Tyrimo metu nustatyta, kad rivaroksabanas protrombino laiką (PL) pailgino tris kartus, DATL du kartus; PKK ir rVIIaF pilnai koregavo DATL ir dalinai PL. Kaip ir anksčiau minėtoje studijoje, rivaroksabano vartojimas buvo lengvai aptinkamas naudojant ROTEM, kuris pasireiškė CT ir CFT reikšmių pailgėjimu Extem ir Intem tyrimuose, o prokoaguliacinių preparatų panaudojimas šias reikšmes koregavo tik dalinai. Abiejose studijose nei PKK nei rVIIaF neturėjo reikšmingo efekto Xa tiesioginių inhibitorių sukulto kraujavimo valdymui ir tik dalinai koregavo keletą laboratorinių parametrų [38, 39].

Šveicarų atliktoje studijoje buvo vertintas rivaroksabano poveikis ROTEM parametrų. Šiame tyrime dalyvavo

11 sveikų savanorių, kurie vartojo šį vaistą, siekiant iširti krešėjimo rodiklių pakitimus. Po rivaroksabano skyrimo, lyginant su pradinėmis vertėmis, gauti statistiškai reikšmingi skirtumai Extem tyrime: CT, CFT pailgėjimas ir α kampo sumažėjimas, Intem tyrime CT pailgėjimas, MCF abiejuose tyrimuose liko nepakitęs. CT laikas atspindi, kada prasideda pirmųjų fibrino grandinių formavimasis, tai priklauso nuo krešėjimo faktorių, kurie šiuo atveju yra veikiami tiesioginio Xa faktoriaus inhibitoriaus. Pagrindiniai faktoriai, turintys įtakos CFT laikui ir α kampui, yra trombocitų skaičius ir jų įtaka krešulio stiprumui, taip pat kaip ir fibrinogeno kiekis ir gebėjimas polimerizuotis. MCF atspindi maksimalų krešulio stiprumą, o labiausiai jam įtakos turi trombocitai, fibrinogenas ir XIII faktorius. MCF reikšmė ROTEM metu nebuvo sumažėjusi, nes rivaroksibanas neveikia šios krešėjimo grandies, o CFT pailgėjimas buvo nežymus, nes vaistas šią grandį veikia tik iš dalies. Taip pat šiame tyrime buvo pastebėta, kad 7 iš 11 Intem CT ir 4 iš 11 Extem CT po rivaroksabano vartojimo buvo normos ribose, nors koaguliacija buvo sutrikusi. Rivaroksabanas statistiškai reikšmingai pailgina CT parametą lyginant su pradine reikšme, tačiau ši vis tiek gali likti normos ribose. Autorių nuomone, vien tik šio tyrimo gali nepakakti rivaroksabano poveikiui įvertinti. ROC kreivės analizė parodė, kad labiausiai tinkamas tyrimas numatant rivaroksabano sukeltam antikoaguliaciniam poveikiui vertinti yra DATL. Intem CT ir Extem CT buvo mažiau tikslūs, o PL yra netinkamas [35].

TEG taikymas ir nauda klinikinėje praktikoje, esant NPA vartojimui, šiuo metu yra aprašyti tik keliuose klinikinuose atvejuose. Amerikiečių paskelbtame straipsnyje aprašomas 84 metų vyro, vartojusio dabigatraną, klinikinis atvejis, kuriam buvo nustatyta ūmi subdurinė hematoma. Paciento DATL buvo 41 s, TL>50 s, todėl buvo skirta VIII koaguliacijos faktoriaus antiinhibitoriaus-koagulianto kompleksas (FEIBA), po kurio DATL normalizavosi, tačiau trombino laikas išliko 48 s. Buvo nutarta atlikti TEG, kurios rodikliai buvo normos ribose. Atlikus ventrikulodrenažą nebuvo stebėta ūmaus kraujavimo požymių, todėl, autorių teigimu, TEG gali būti naudingas urgentinėse situacijose [4]. Analogiška klinikinė situacija aprašyta kitame amerikiečių straipsnyje, kuriame hemoraginį insultą patyręs 76 metų vyras vartojo dabigatraną. Pirmąją ligos parą TEG buvo stebėtas pailgėjęs R laikas. Paskyrus rVIIaF krešėjimo rodiklių pagerėjimas buvo trumpalaikis (<4 val.), jie normalizavosi tik pasibaigus dabigatrano veikimui. Straipsnio autorių teigimu, šis klinikinis atvejis parodo, kad TEG yra labai svarbus tyrimas monitoruojant dabigatrano hipokoaguliacinį poveikį ūmiose situacijose [40].

Išvados

Vis daugiau žmonių vartoja ilgalaikę antikoagulantų terapiją, siekiant išvengti trombozinių komplikacijų. Naujieji peroraliniai antikoagulantai, tokie kaip dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas, yra patogūs vartoti, efektyvūs ir sąlygiškai saugūs. Vis dėlto antikoagulantų terapija visuomet yra susijusi su padidėjusia kraujavimo rizika, kylančia dėl vaisto perdozavimo, traumų ar urgentinių intervencinių procedūrų. Dėl šių priežasčių būtinas tyrimo metodas, leidžiantis greitai ir patikimai įvertinti kraujo krešėjimo sistemos būklę. Šiuo metu TEG yra vienas iš potencialių tyrimo metodų, kuris padės spręsti šias problemas klinikinėje praktikoje.

Literatūra

1. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:893–900.
2. Pernod G, Godier A, Gozalo C. et al. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res.* 2010;126:e167–74.
3. Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM. *Anaesthesist.* 2012;61:948–95.
4. Neyens R, Bohm N, Cearley M. et al. Dabigatran-associated subdural hemorrhage: using thromboelastography (TEG) to guide decision-making. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;37(2):80–3.
5. Levy JH, Key NS. et al. Novel oral anticoagulants: Implications in the perioperative setting. *Anesthesiology.* 2010;113:726–45.
6. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E. et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metabolism and Disposition.* 2008;36:386–399.
7. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S. et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and Haemostasis.* 2010;103:1116–1127.
8. Stangier J, Rathgen K, Stähle H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate—a new oral direct thrombin inhibitor—in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:292–303.
9. Troconiz IF, Tillmann C, Liesenfeld KH. et al. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 148) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:371–382.
10. Ebner T, Wagner K, Wienen W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos.*

- 2010;38:1567–1575.
11. Stangier J, Stähle H, Rathgen K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:1411–1419.
 12. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate— a new thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123:1436–1450.
 13. Eisert WG, Huel N, Stangier J. et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1885–1889.
 14. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A. et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59–7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514–21.
 15. Kubitzka D, Becka M, Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:412–21.
 16. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:1–22.
 17. Kubitzka D, Becka M, Wensing G. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:873–880.
 18. Kwong LM, Tong LM. Drug interactions with rivaroxaban following total joint replacement surgery. *Ann Pharmacother.* 2012;46(9):1232–8.
 19. Turpie AGG, Kreuzer R, Llau J. et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban— an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thrombosis and Haemostasis.* 2012;108:5.
 20. Frost C, Wang J, Nepal S. et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Pharmacol.* 2013; 75:476–87.
 21. Zhang D, He K, Raghavan N. et al. Comparative metabolism of ¹⁴C-labeled apixaban in mice, rats, rabbits, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1738–48.
 22. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375:807–15.
 23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806–17.
 24. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. et al. Apixaban versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
 25. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion.* 2012;52:1:45–55.
 26. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK. et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebocontrolled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573–9.
 27. Barrett YC, Wang Z, Frost C. et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010;104:1263–71.
 28. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM. et al. Heart disease and stroke statistics — 2012 update. *Circulation.* 2012;125(1):2–220.
 29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. *Chest.* 2012;141:2.
 30. Drouot J, Mullier F, Robert S. et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107:985–997.
 31. Engstrom M, Rundgren M, Schott U. An evaluation of monitoring possibilities of argatroban using rotational thromboelastometry and activated partial thromboplastin time. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:86–91.
 32. Taketomi T, Szlam F, Vinten-Johansen J. et al. Thrombin-activated thrombelastography for evaluation of thrombin interaction with thrombin inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18:761–767.
 33. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270–382.
 34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V. et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care.* 2013;17:76.
 35. Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM™. *Anaesthesist.* 2012;61:948–953.
 36. Manoukian SV, Feit F, Mehran R. et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the AUCITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1362–1368.
 37. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1):107–110.
 38. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM. et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *International Journal of Cardiology.* 2013;168:4228–4233.
 39. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B et al. Evaluation of Prothrombin Complex Concentrate and Recombinant Activated Factor VII to Reverse Rivaroxaban in a Rabbit Model. *Anesthesiology.* 2012;116:94–102.
 40. Aron JL, Gosselin R, Moll S. et al. Effects of recombinant factor VIIa on thrombin generation and thromboelastography in a patient with dabigatran-associated intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(2):76–9.

TEG AND NEW ORAL ANTICOAGULANTS**K. Kupčinskienė, P. Petkevičius, L. Mockutė,
J. Kondrackienė, D. Trepnaitis, A. Macas**

Key words: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, thromboelastography.

Summary

New oral anticoagulants (NOA) - dabigatran, rivaroxaban, apixaban are superior to older anticoagulants (vitamin K antagonists or low molecular weight heparins). NOA are safe and easy to use; however, the risk of acute bleeding remains, especially after severe traumatic injury or in other acute conditions. Conventional assays, such as activated partial thromboplastin time,

international normalized ratio, thrombin time do not accurately show anticoagulation level in patients using NOA. Thromboelastography (TEG) is one of the most perspective methods for determining anticoagulation level and efficiency of antidotes against NOA. TEG is becoming important in clinical practice, as growing number of clinical trials confirm the role of TEG in monitoring of daily use and overdosing of NOA's.

Correspondance to: kristina_savinovaite@yahoo.com

Gauta 2014-03-17
