

Новые оральные антикоагулянты: эффективность и безопасность, где баланс?

И.Н. Пасечник^{1,2}, Н.В. Ломакин^{1,2}, А.А. Реутов²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

New oral anticoagulants: efficacy and safety, where is the balance?

I.N. Pasechnik^{1,2}, N.V. Lomakin^{1,2}, A.A. Reutov²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В статье обсуждаются вопросы проведения антикоагулянтной терапии в клинической практике. Основной акцент делается на использование новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения НОАК, зарегистрированных в РФ: дабигатрана, ривароксана, апиксабана. Приводится клиническое наблюдение осложнения (интракраниальное кровотечение), возникшего у пациентки 71 года, получавшей ривароксабан.

Обсуждается тактика ведения больных при возникновении геморрагических осложнений на фоне приема НОАК. Приводятся сведения о препарате идаруцизумаб - специфическом антагонисте дабигатрана, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab), связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, НОАК, дабигатран, идаруцизумаб.

Abstract

The article discusses the issues of anticoagulant therapy in clinical practice. The main emphasis is on the use of new oral anticoagulants (NOAK) in patients with atrial fibrillation of non-valvular genesis. Considers issues of efficiency and safety of the use of the NOAK, registered in the Russian Federation: dabigatran, rivaroxaban, apixaban. Describes in detail the clinical observation of complications (intracranial bleeding) occurred in a female patient of 71 years who received rivaroxaban.

The tactics of management of patients with hemorrhagic complications on the background of taking NOAK is discussed. Provides information about drug idarucizumab - specific antagonist dabigatran, which is a fragment of a human monoclonal antibody (Fab) that communicates with dabigatran with high affinity.

Key words: atrial fibrillation, NOAK, dabigatran, idarucizumab.

Ссылка для цитирования: Пасечник И.Н., Ломакин Н.В., Реутов А.А. Новые оральные антикоагулянты: эффективность и безопасность, где баланс? Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 116-121.

Востребованность лекарственных препаратов с антикоагулянтным действием в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Это связано с целым рядом факторов: возрастанием числа случаев тромбоэмболических осложнений как у терапевтических, так и у хирургических больных, расширением показаний к назначению антикоагулянтов (АК), увеличением продолжительности жизни, появлением новых препаратов и др. До недавнего времени клиницистам приходилось сталкиваться в основном с непрямими АК, назначаемыми преимущественно перорально, — антагонистами витамина К и парентеральными АК — нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами и фондапаринуксом натрия. Однако в настоящий момент арсенал клиницистов значи-

тельно расширился: появились новые АК, назначаемые перорально (НОАК): прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (ДТ); прямые ингибиторы активированного фактора X ривароксабан (РН), апиксабан (АН), препараты, зарегистрированные в РФ, и эдоксабан (не зарегистрирован в РФ) [1]. НОАК появились на фармацевтическом рынке в начале 2000-х годов. В России зарегистрированы следующие показания для назначения этих лекарственных средств: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), профилактика венозной тромбоэмболии после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и профилакти-

ка их рецидивов. Для РН в РФ дополнительно регламентирована профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических ферментов.

НОАК наиболее востребованы у больных с неклапанной ФП для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий. Появление этой группы препаратов повысило приверженность больных к приему АК. По данным исследования «Профиль» доля пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами, возросла с 32,3% в 2012 г. до 63,8% в 2014 г. При этом прирост достигнут за счет НОАК, так как процент больных, получающих варфарин, не изменился [2]. «Лояльность» пациентов к НОАК связана с рядом присущих им преимуществ: быстрое развитие антикоагуляционного эффекта с минимальной вариабельностью при приеме внутрь, «широкое терапевтическое окно», отсутствие потребности в регулярном мониторинге, низкий риск взаимодействия с другими препаратами и пищей и др. В многочисленных исследованиях показана не меньшая эффективность и большая безопасность НОАК в сравнении с варфарином [3–5].

Прямых исследований по оценке эффективности и безопасности между препаратами в группе НОАК не проводилось. В сравнительном ретроспективном исследовании D.J. Graham и соавт., проведенном в системе страховой программы Medicare (США) у больных старше 65 лет, получавших НОАК по поводу неклапанной ФП [6], были проанализированы результаты применения ДТ по 150 мг 2 раза в день у 55 240 пациентов и РН по 20 мг 1 раз в день у 66 651 больного. За время наблюдения (15 524 человеко-лет для ДТ и 20 199 человеко-лет для РН) зарегистрировали 2537 «первичных событий», в том числе 306 тромбоэмболических инсультов, 176 внутримозговых кровоизлияний, 1209 экстракраниальных больших кровотоков, из которых 108 были связаны с желудочно-кишечным трактом, а также 846 летальных исходов. У пациентов, получавших ДТ и РН, имелось эквивалентное уменьшение риска тромбоэмболических инсультов. Однако применение РН было связано с повышением риска возникновения внутримозговых кровоизлияний (HR 1,65; 95%CI 1,20–2,26; $p = 0,002$), экстракраниальных больших кровотоков (HR 1,48; 95%CI 1,32–1,67; $p < 0,001$), больших желудочно-кишечных кровотоков (HR 1,40; 95%CI 1,23–1,59; $p < 0,001$) без влияния на летальность в общей популяции. Кроме того, веро-

ятность смертельного исхода на фоне приема РН была выше у больных старше 75 лет с наличием 2 и более баллов по шкале CHADS₂. Авторы сообщали, что “по результатам данного исследования повышенный риск внутримозговых кровоизлияний на фоне терапии РН превысил по важности его эффект в виде снижения риска тромбоэмболических инсультов”.

В 2017 г. Y. Bai и соавт. опубликовали мета-анализ 6 работ, в котором были суммарно оценены результаты лечения 232 475 пациентов [7]. Результаты исследования продемонстрировали сходную эффективность двух препаратов при наличии несомненного преимущества ДТ перед РН по общей смертности, частоте возникновения больших кровотоков, желудочно-кишечных кровотоков, всех кровотоков без влияния на вероятность возникновения внутримозговых кровоизлияний и острого инфаркта миокарда.

В обсервационном исследовании, проведенном в Дании, сравнивали эффективность и безопасность НОАК с варфарином у больных с ФП [8]. В исследование включили 61 678 больных с неклапанной ФП, которые ранее не получали АК и не имели в анамнезе тромбоэмболических осложнений: 57% получали варфарин, 21% – ДТ (150 мг 2 раза в день), 12% – РН (20 мг) и 10% – АН (5 мг 2 раза в день). Основными конечными точками эффективности являлись развитие ишемического инсульта и комбинированная точка (ишемический инсульт, системная эмболия, летальный исход). В качестве точек безопасности были выбраны: любые кровотечения, внутримозговые кровотечения и значимые кровотечения. По результатам анализа при учете только риска ишемического инсульта эффективность НОАК не отличалась от варфарина. Годовая летальность была достоверно ниже у больных, получавших АН (5,2%) и ДТ (2,7%), по сравнению с аналогичным показателем у больных, получавших варфарин (8,5%), но не РН (7,7%). Анализ профиля безопасности продемонстрировал, что годовой риск развития любых кровотечений был значительно ниже при использовании АН (3,3%) и ДТ (2,4%) в сравнении с варфарином (5,0%). При этом варфарин и РН были сравнимы по частоте кровотечений (5,3%). В выводах авторы исследования отмечают, что эффективность всех НОАК сравнима с варфарином, однако риск кровотечений и смертельных исходов значительно ниже при приеме ДТ и АН.

Анализируя публикации, посвященные применению НОАК у больных ФП, можно сделать вывод о не меньшей, а зачастую большей эффективности ДТ, РН и АН по сравнению с варфарином. В связи с этим на первый план выходят вопросы безопасно-

сти. В силу специфики заболевания НОАК назначают больным с ФП врачи терапевты или кардиологи, а лечение осложнений в виде кровотечений или тромбоемболий осуществляют анестезиологи-реаниматологи и хирурги [9]. Длительный опыт применения варфарина позволил определить тактику ведения больных при возникновении геморрагических осложнений, в том числе и редких [10, 11].

При использовании НОАК возникает целый ряд вопросов, связанных с лабораторным контролем, изменением схем антикоагулянтной терапии, передозировкой, периоперационным ведением больных. Безусловно, анестезиологи-реаниматологи ориентируются прежде всего на рекомендации медицинских сообществ, разработанные на основе доказательной медицины.

Одним из сложных вопросов является лабораторная оценка НОАК. У пациентов, принимающих НОАК согласно инструкции, не требуется проведения рутинного лабораторного контроля. При назначении ДТ установлена прямая корреляция между его концентрацией в плазме и выраженностью антикоагуляционного эффекта. Действие ДТ основано на прямом ингибировании тромбина, поэтому возможен контроль по величине тромбинового времени или разведенного тромбинового времени [12]. Также для точной количественной оценки действия ДТ используют экариновое время свертывания, однако доступность этой методики невелика [13]. При приеме РН и АН отмечено индивидуальное увеличение хронометрических коагулологических тестов, таких как время свертывания, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Однако из-за вариабельности реактивов воспроизводимость тестов в различных лабораториях низка, и они не рекомендованы для оценки терапевтического эффекта препаратов [14]. Антикоагуляционное действие РН и АН при необходимости можно оценить с помощью определения анти-Ха активности, которая имеет прямую линейную взаимосвязь с концентрацией препарата в плазме [15]. Лабораторное определение анти-Ха активности (методом хромогенного анализа ингибирования фактора Ха) может потребоваться у пациентов с предполагаемыми инвазивными процедурами, в том числе хирургическими операциями, и при подозрении на передозировку. В реальной клинической практике лабораторная оценка действия НОАК проводится редко.

Вместе с тем увеличение количества пациентов, принимающих НОАК, приводит к возрастанию числа геморрагических осложнений, с которыми приходится сталкиваться клиницистам. В качестве примера приведем интересное клиническое наблюдение.

Пациентка N., 71 года (правша), более 1 года получающая ривароксабан 15 мг/сут в связи с пароксизмальной формой ФП, была госпитализирована в стационар с пароксизмом трепетания предсердий. Сопутствующие состояния: артериальная гипертония, дислипидемия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, фаза ремиссии. Около года, с момента манифестации ФП, пациентка получала ривароксабан 15 мг, бисопролол 5 мг, аллапинин 75 мг в сутки, розувастатин 10 мг, лозартан 50 мг, омепразол 20 мг.

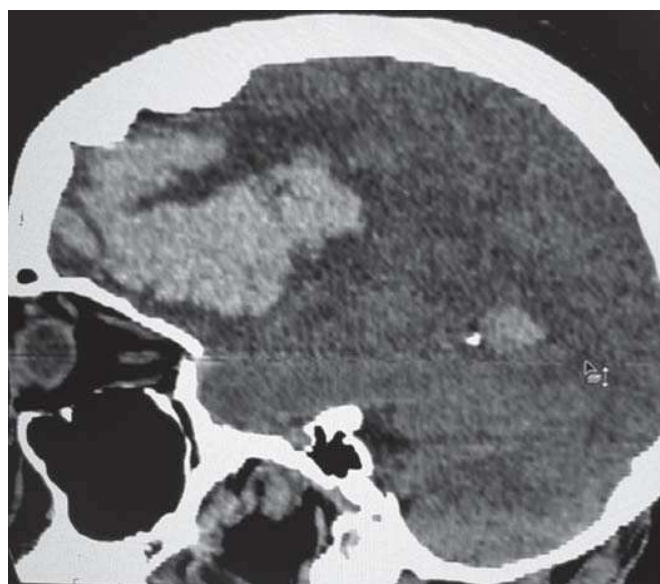
Оценка риска тромбоемболических осложнений (шкала CHA₂DS₂-VASC) — 3 балла, оценка риска кровотечений (HAS-BLED) — 2 балла. При поступлении показатели коагулограммы: АЧТВ 38,8 с, протромбиновое время 17,1 с, международное нормализованное отношение (МНО) 1,38, фибриноген 4,7 г/л. Через 2 ч отмечено восстановление синусового ритма, зарегистрированное на электрокардиограмме. Спустя 5 сут вновь развился пароксизм трепетания предсердий 2:1, с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 150, при этом артериальное давление не снижалось, к терапии был добавлен амиодарон 300 мг парентерально, ЧЖС уменьшилась до 100, гемодинамика сохранялась стабильной, но появились очаговая неврологическая симптоматика в виде моторной афазии и правостороннего гемипареза, повышенная кровоточивость из мест внутримышечных инъекций, склонность к петехиальным кровоподтекам на фоне относительно удовлетворительных показателей коагулограммы: АЧТВ 19 с, протромбиновое время 10,9 с, МНО 0,88, фибриноген 2,7 г/л, антитромбин III 89%. Ривароксабан (РН) был отменен. На мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга (рис. 1) картина внутримозгового кровоизлияния в левой лобной доле (объемом 60 мл) с развитием компрессионно-дислокационного синдрома, срединные структуры смещены на 7 мм.

Клинический диагноз: «геморрагический инсульт в левой лобной доле от 21.09.18 с формированием вторичной внутримозговой гематомы, моторная афазия, правосторонний гемипарез, отечно-дислокационный синдром». Проводилась консервативная терапия, в том числе гемостатическая (транекамовая кислота 15 мг/кг каждые 6 ч, этамзилат 500 мг 4 раза в сутки, трансфузия одногруппной свежеразмороженной плазмы 15 мл/г), дополнительно рег ос назначен активированный уголь, однако состояние быстро ухудшалось: уровень сознания снизился с легкого оглушения (шкала комы Глазго 14 баллов) до комы II (шкала комы Глазго 5 баллов).

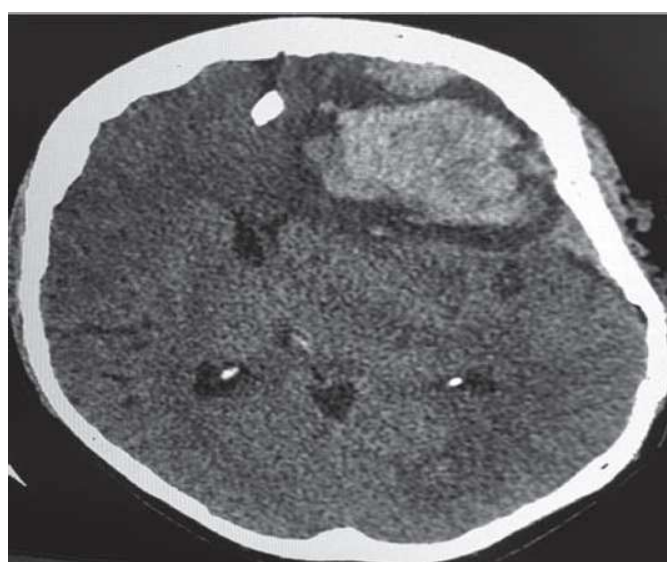
Пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), в дальнейшем развилась нозокомиальная вентилятор-ассоциированная



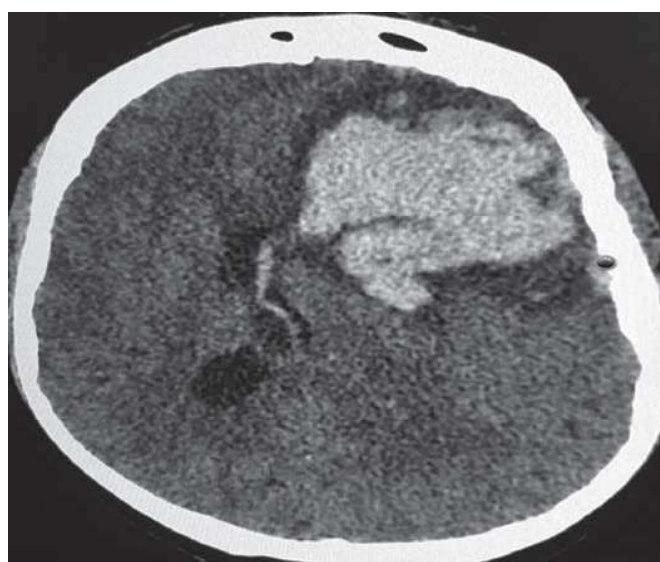
а



а



б



б

Рис. 1. МСКТ больной первые часы инсульта.

Рис. 2. МСКТ 1-е сутки инсульта.

пневмония. Интенсивная терапия проводилась согласно клиническим рекомендациям.

Ввиду высокого риска периоперационного кровотечения из-за регулярного приема РН (последний прием 14 ч назад) оперативное вмешательство не проводилось. Вопрос о хирургических вмешательствах при описываемой патологии активно обсуждается в литературе. В настоящий момент ни одно исследование не показало убедительных преимуществ хирургического лечения над консервативным, независимо от используемых методов вмешательства. Отдаленные функциональные исходы среди выживших больных были практически одинаковыми в группах оперированных и леченных консервативно. Таким образом, в настоящее время не существует стандартов лечения больных с геморрагическим инсультом, принципы ведения пациентов

носят рекомендательный характер и во многом еще определяются традициями лечебных учреждений. Это мотивирует необходимость разработки алгоритма обследования и лечения больных с геморрагическим инсультом [16].

В течение последующих суток (рис. 2) проводилась гемостатическая терапия (транексамовая кислота 15 мг/кг каждые 6 ч, этамзилат 500 мг 4 раза в сутки, трансфузия одногруппной свежеразмороженной плазмы 15 мл/кг). На фоне проводимой терапии показатели коагулограммы были следующими: АЧТВ 23,3 с, протромбиновое время 12,2 с, МНО 0,98, фибриноген 3,3 г/л. Однако при этом сохранялась повышенная кровоточивость из мест внутримышечных инъекций и склонность к петехиальным кровоподтекам. Через 20 сут состояние улучшилось, больная была переведена на самостоятельное дыха-



Рис. 3. МСКТ 42 сутки инсульта.

ние. На 42-е сутки сознание полностью восстановилось, на МСКТ головного мозга (рис. 3) отмечено значительное уменьшение размеров внутримозговой гематомы и дислокации срединных структур.

Реабилитационные мероприятия были успешными, и пациентка в удовлетворительном состоянии с минимальным неврологическим дефицитом была выписана домой.

В представленном клиническом наблюдении мы столкнулись с геморрагическим осложнением у больной с ФП, получавшей РН в дозе 15 мг. Развитие жизнеугрожающего осложнения в виде внутримозгового кровоизлияния всегда требует интенсивных мер лечения, в том числе хирургического вмешательства. В описываемой клинической ситуации геморрагический инсульт развился на фоне стабильных цифр давления и умеренных изменений в коагулограмме. Исходный риск возникновения кровотечений по шкале оценки риска кровотечений (HAS-BLED) составил 2 балла.

Тактика ведения таких больных активно обсуждается в литературе, однако приемлемого варианта лечения не предлагается. Хирургическое вмешательство в условиях повышенной кровоточивости не всегда выполнимо, и вопрос об операции решается индивидуально. Обращает на себя внимание, что показатели коагулограммы во время консультации нейрохирурга были в пределах референтных значений, вместе с тем кровоточивость тканей в местах инъекций была повышена, также наблюдались петехии.

Консервативная гемостатическая терапия при кровотечениях, связанных с НОАК, включает назначение препаратов плазмы, активированного фактора VII (NovoSeven), гемостатиков с различным механизмом действия. Однако эффективность такой терапии сомнительна и в публикациях просле-

живается пессимистической настрой [17, 18]. Более того, высказывается точка зрения, что назначение концентратов протромбинового комплекса неэффективно и сопровождается увеличением случаев тромбоэмболических осложнений [19, 20]. Действительно, при использовании пероральных прямых ингибиторов фактора Ха терапия геморрагических осложнений носит симптоматический характер, патогенетическое воздействие невозможно. Известно, что до 85% ДТ элиминируется почками, вместе с тем только 1/3 АП и РК выводятся ренально. Теоретически концентрация ДТ может быть уменьшена путем проведения гемодиализа. Однако в реальной практике такой подход мало приемлем, в том числе из-за угрозы кровотечения при инвазивных процедурах, к которым относится гемодиализ. Для ингибиторов Ха фактора, которые активно связываются с белками плазмы, такой путь решения проблемы не рассматривается.

Иная ситуация с прямым ингибитором тромбина — ДТ. В России в 2018 г. был зарегистрирован идаруцизумаб (Праксбайнд) — специфический антагонист ДТ, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab), связывающийся с ДТ с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность ДТ к тромбину примерно в 300 раз. Комплекс идаруцизумаб — ДТ характеризуется высокой скоростью образования и крайне низкой скоростью распада, таким образом, он является очень стабильным. Идаруцизумаб прочно и специфично связывается с ДТ и его метаболитами и нейтрализует их антикоагулянтный эффект.

Основанием для внедрения идаруцизумаба в клиническую практику стали результаты исследования RE-VERSE AD [21]. В нем в двух группах у 503 больных изучили способность идаруцизумаба нейтрализовать активность ДТ. В группу А включили 301 больного, у которых на фоне применения ДТ развилось кровотечение, потребовавшее экстренной госпитализации (137 больных — в связи с желудочно-кишечными кровотечениями и 98 — в связи с интракраниальными кровоизлияниями). Группу В составили 202 больных, получавших ДТ, которым потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Нейтрализация ДТ, оцененная по разведенному тромбиновому времени или эйкариновому времени свертывания, была достигнута у всех пациентов. Среднее время до остановки кровотечения в группе А составило 2,5 ч, среднее время до операции в группе В — 1,6 ч. В течение исследования у идаруцизумаба не выявлено каких-нибудь серьезных побочных эффектов.

В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и ме-

дикаментов США (FDA) зарегистрировало препарат андексанет альфа (andexanet alfa), который может применяться в качестве антидота РН и АН. До этого одобрения не существовало специфического антидота ингибиторов фактора свертываемости Ха. Ожидается, что в продаже в США андексанет альфа появится в 2019 г.

Таким образом, назначение НОАК по тем или иным показаниям чревато развитием геморрагических осложнений. Предотвратить возникновение кровотечений со 100% гарантией в настоящее время не представляется возможным. Кроме того, увеличение числа больных, получающих НОАК, сопровождается возрастанием случаев, когда действие АН необходимо срочно прекратить: травма, urgentное хирургическое вмешательство. В связи с этим на первый план выходят вопросы безопасности и управляемости антикоагулянтной терапией. Появление в арсенале клиницистов специфического антагониста ДТ - идаруцизумаба делает применение ДТ в большей мере безопасным. При возникновении кровотечения или его манифестации теперь имеется возможность прервать антикоагулянтное действие ДТ на короткое время, а при устранении жизнеугрожающей опасности возобновить терапию.

Литература

11. Канорский С.Г. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности. Трудный пациент. 2014; 7: 20–25. [Kanorsii S.G. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation: a choice based on evidence of efficacy and safety. *Trudnyi patient (Difficult patient)*. 2015; 7: 20–25. In Russian].
2. Марцевич С.Ю., Навасардян А.П., Кутишенко Н.П., Захарова А.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П. и др. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 1: 35–40. [Marceevich S.Y., Navasardain A.P., Kutishenko N.P., Zakharova A.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P. et al. Evaluation of the dynamics of antithrombotic drugs administration in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Kardivaskularnai terapiia i profilaktika (Cardiovascular therapy and prevention)* 2015; 1: 35–40. In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-35-40.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
6. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(11): 1662–1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.
7. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip G.Y. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(4): 970–976. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016275.
8. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.
9. Пасечник И.Н. Антикоагулянты: взгляд анестезиолога-реаниматолога. Докт.ру. 2016; 2 (119): 40–45. [Pasechnik I.N. Anticoagulants: a view of the anesthetist. *Doktor.Ru*. 2016; 2(119): 40–45. In Russian].
10. Пасечник И.Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Часть 1. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016; 2: 72–75. [Pasechnik I.N. The use of new oral anticoagulants in surgery. Part 1. *Chirurgia. Gurnal im. N.I. Pirogov (Pirogov Russian Journal of Surgery)*. 2016; 2: 72–75. In Russian].
11. Пасечник И.Н., Бернс С.А., Голикова А.А., Талызин П.А., Курганов Р.Р., Зверев К.В. и др. Гематома гортаноглотки — редкий случай осложнения антикоагулянтной терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2016; 1: 84–87. [Pasechnik I.N., Berns S.A., Golikova A.A., Talizyn P.A., Kurganov R.R., Zverev K.V. et al. Laryngeal hematoma—a rare case of complications of anticoagulant therapy. *Kremliovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik (Kremlin Medicine Journal)*. 2016; 1: 84–87. In Russian].
12. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Current Med. Res. Opin*. 2006; 22(6): 1109–1122.
13. Gehrie E, Torrey C. Novel oral anticoagulants: efficacy, laboratory measurement, and approaches to emergent reversal. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139: 687–692. doi: 10.5858/arpa.20130677-RS.
14. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013; 110: 283–294. doi: 10.1160/TH12-12-0898.
15. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicenter French GEHT study. *Thromb Hemostas*. 2014; 111: 240–248. doi: 10.1160/TH13-06-0470.
16. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом. Клинические рекомендации ассоциации нейрохирургов России. М.; 2014. 19 с. [Surgical treatment of hypertensive intracerebral hematomas. *Clinical recommendations of the Association of neurosurgeons of Russia*. Moscow; 2014. p. 19. In Russian].
17. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Critical Care*. 2016; 20: 249. doi: 10.1186/s13054-016-1413-3.
18. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34:332–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
19. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants—current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*. 2012; 108(4): 625–632.
20. Sridharan M, Wysokinski WE, Pruthi R, Oyen L, Freeman WD, Rabinstein AA et al. Periprocedural warfarin reversal with prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2016; 139: 160–165. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.024.
21. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377 (5): 431–441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.

Для корреспонденции/Corresponding author
Пасечник Игорь Николаевич / Pasechnik Igor
pasigor@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует