

of various soybean products // Food and Feed Research. 2010, 2: 65-70

15. Katayama S., Imai R., Sugiyama H., et al. Oral administration of soy peptides suppresses cognitive decline by induction of neurotrophic factors in SAMP8 mice // J Agric Food Chem. 2014 Apr 23;62(16):3563-9

16. Kaufman P.B., Duke J.A., Briemann H., et al. A comparative survey of leguminous plants as sources of the isoflavones, genistein and daidzein: implications for human nutrition and health // J Altern Complement Med. 1997. 3 (1): 7-12

17. Martinez M. and Mougan I. Fatty Acid Composition of Human Brain Phospholipids During Normal Development // J. Neurochem. 1998, 71: 2528-2533

18. Sastry P.S. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism // Prog Lipid Res. 1985, 24(2):69-176

19. United States Department of Agriculture, Agricultural Statistics 2004. Table 3-51

Статья поступила в редакцию 07.11.2018

Координаты для связи

Феоктистова Наталья Алексеевна, ассистент кафедры химии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: companula2@gmail.com

Штарберг Михаил Анатольевич, к. м. н., с. н. с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: shtarberg@mail.ru

Бородин Евгений Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: borodin54@mail.ru

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: science.prorector@AmurSMA.su

УДК 616-089-059:616-005.1-02:615.273.53]-08-039.72

В.В. Войцеховский

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России
г. Благовещенск

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ДАБИГАТРАНОМ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым элементом в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском инсульта, при лечении тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, а также служит важной частью мероприятий по первичной профилактике и предупреждению рецидива венозных тромбоэмболических осложнений. Учитывая распространенность этих заболеваний, выполнение действующих рекомендаций по назначению антикоагулянтов закономерно ведет к тому, что не менее 5% взрослого населения и более 7-8% людей старших возрастных групп будут длительно получать эти препараты [7]. Эти меры, безусловно, способствуют снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличению продолжительности жизни и ее качества, но, в то же время, предполагают готовность всех медицинских работников оказывать помощь таким пациентам с учетом знания специфических свойств каждого из антикоагулянтов [7].

Для профилактики тромбообразования препаратом выбора длительно являлся варфарин. Однако в процессе применения этого препарата определился ряд его недостатков. В первую очередь это необходимость частого лабораторного контроля в связи с высоким риском кровотечений. Ввиду особенностей Российской Федерации – низкой плотности населения на больших территориях, значительной отдаленности ряда населенных пунктов от медицинских центров и т.д., во многих районах нет возможности не только контролировать международное нормированное отношение (МНО), но и систематически наблюдать пациента. Другие, реже встречающиеся осложнения терапии варфарином, – диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, остеопороз, экзема, некроз кожи, васкулиты, алопеция. Варфарин противопоказан при дефиците физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S. У части больных отмечается генетически обусловленная высокая резистентность к кумаринам [2, 3].

Поэтому в последнее время для профилактики тромбозов у пациентов, которым по каким-либо причинам противопоказан варфарин, активно

Резюме Представлен обзор литературы, посвященной современным возможностям проведения оперативных вмешательств и инвазивных манипуляций у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, а также способам остановки кровотечения у этой группы больных. Приведена информация по исследованию антагониста дабигатрана – идаруцизумаба.

Ключевые слова: дабигатран, инвазивные вмешательства, кровотечения, идаруцизумаб.

используются альтернативные препараты. Применение парентеральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбообразования довольно обременительно для больного и часто заканчивается низкой приверженностью к лечению. Наиболее эффективными и удобными в применении считаются оральные антикоагулянты (прямые оральные антикоагулянты - ПОАК) – прямой ингибитор тромбина дабигатран (дабигатрана этексилат) [12] и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан [27] и апиксабан [20]. Эти препараты являются эффективными и безопасными для проведения противотромботической терапии. Отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и крайне редкие геморрагические осложнения дают возможность их использования у пациентов, проживающих в районах, отдаленных от крупных медицинских центров.

В первую очередь поиском альтернативных антикоагулянтов занимались кардиологи, т. к. в силу вышеуказанных причин их не устаивал варфарин, как препарат первой линии антикоагулянтной терапии у пациентов с нарушением ритма [4, 9, 36], в частности, при проведении кардиоверсий [1, 5].

Дабигатран (дабигатрана этексилат) – антикоагулянт для приема внутрь, являющийся эффективным, конкурентным, обратимым, прямым ингибитором тромбина. Он отличается быстрым наступлением эффекта с достижением максимальной концентрации в плазме, в интервале от 30 мин. до 2 ч. после приема и временем полувыведения от 12 до 17 ч.

Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Теоретически это представляется очень важным свойством, так как ингибирование тромбина, находящегося на поверхности тромба, способно ограничивать его рост. Дабигатран подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, и дозозависимо ингибирует тромбинообразование, стимулированное тканевым фактором в бестромбоцитарной плазме, а также снижает эндогенное образование тромбина. У больных, получающих дабигатран, удлиняется тромбиновое, экариновое, активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время.

PECULIARITIES OF CARRYING OUT INVASIVE INTERVENTIONS AND STOPPING BLEEDING IN PATIENTS GETTING DABIGATRAN THERAPY

V.V. Voytsekhovskiy

FSBEI HE Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk.

Abstract A review of the literature on the modern possibilities of surgical interventions and invasive manipulations in patients receiving dabigatran etexilate, as well as ways to stop bleeding in this group of patients is presented. Information on the study of dabigatran antagonist - idaruzizumab is given.

Key words: dabigatran, invasive interventions, hemorrhage, idarucizumab.

DOI 10.22448/AMJ.2018.4.64-73

Амурский медицинский журнал №4 (24) 2018

Препарат не метаболизируется изоферментами CYP450 и слабо взаимодействует с другими лекарствами. Около 80% препарата выводится из организма почками, а период его полувыведения из крови составляет от 14 до 17 ч. Дабигатран начинает действовать быстро, после перорального приема концентрация достигает максимума через 0,5 - 2,0 ч. Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана; препарат дает прогнозируемый и стабильный антикоагулянтный эффект, поэтому для лечения и профилактики тромбозов и эмболий можно использовать фиксированные дозы без необходимости лабораторного контроля. Последнее создает условия для более широкого применения антикоагулянта за счет присоединения его к лечению больных, у которых изменение дозы варфарина на основании регулярного определения МНО не представляется возможным.

Важнейшим в истории изучения дабигатрана явилось исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Longterm anticoagulant therapy - Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии) [10, 26], в котором для больных с фебрилляцией предсердий (ФП) выявлена потенциальная замена антагонистам витамина К и, прежде всего, - варфарину. В этом исследовании, запланированном с использованием гипотезы демонстрации отсутствия превосходства (non-inferiority), или равноценности сравнимых вмешательств, с декабря 2005 г. включены 18113 пациентов с мерцательной аритмией (МА) и высоким или умеренным риском развития инсульта. Эти пациенты были рандомизированы в 3 группы. В одной из них больным открыто (без «ослепления» и плацебо-контроля) подбиралась и поддерживалась доза варфарина с целевым значением МНО от 2 до 3. В двух других группах больным «вслепую» назначалась одна из двух, отобранных на основании более ранних исследований, доз дабигатрана: 110 мг 2 раза в день (группа Д110) или 150 мг 2 раза в день (группа Д150). Медиана продолжительности лечения и наблюдения составила 2 года. Основными исходами, частоту которых сравнивали в группах больных, были инсульт и системные (артериальные) эмболии. Кроме того, сопоставляли частоту кровотечений. Ежегодная частота развития инсульта и/или системных эмболий составила 1,69% в группе варфарина, 1,53% в группе меньшей дозы дабигатрана (Д110) и 1,11% в группе Д150. Абсолютное преимущество большей дозы дабигатрана перед варфарином, составившее 0,5%, оказалось статистически значимым: относительный риск (ОР) 0,66 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,53 до 0,82 ($p < 0,001$, исходя из гипотезы превосходства). Меньшая доза дабигатрана не уступала варфарину: ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,74 до 1,11 ($p < 0,001$, исходя из гипотезы отсутствия превосходства). Дабигатран, используемый без какого-либо коагулологического контроля, имел преимущество перед дозируемым по результатам определения МНО варфарином не только с позиций профилактики эмболических осложнений. Ежегодная частота кровотечений составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% в группе Д110 ($p = 0,003$) и 3,11% в группе Д150 ($p = 0,31$). Ежегодная частота геморрагических инсультов составила 0,38, 0,12 ($p < 0,001$) и 0,1% ($p < 0,001$) соответственно. Таким образом, применение меньшей дозы дабигатрана по сравнению с использованием варфарина у больных МА сопровождалось сходной с таковой в группе варфарина частотой развития инсультов и эмболий, но несло с собой меньшую

угрозу геморрагических осложнений, включая меньший риск кровоизлияний в мозг. Использование большей дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) вело к наименьшему риску развития инсульта и эмболий (по сравнению с варфарином и дозой дабигатрана в 110 мг 2 раза в сутки) и формально не имело преимуществ по частоте больших кровотечений перед варфарином. При этом достоверно меньшей, чем в группе варфарина, была частота угрожающих жизни кровоизлияний в мозг. Таким образом, в одном исследовании были найдены более эффективный и более безопасный подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с МА (большая и меньшая дозы дабигатрана, соответственно) [11, 12, 14]. Преимущество антикоагулянтной терапии и гораздо меньшее количество осложнений при использовании дабигатрана подтвердили другие исследования, проведенные впоследствии [23, 15, 32, 34].

Учитывая негативный опыт применения предшественника дабигатрана – ксимелагатрана [14], в исследовании RE-LY особое внимание уделялось контролю гепатотоксичности. При тщательном ежемесячном мониторинге не было выявлено повышенной гепатотоксичности дабигатрана по сравнению с варфарином [15].

Существуют определенные правила при переводе пациента на дабигатран после приема других антикоагулянтов и наоборот. При переводе пациента с антагонистов витамина К (АВК) на дабигатран следует прекратить их прием, когда МНО станет < 2,0, и начать прием дабигатрана [6].

Дабигатран может повышать МНО, поэтому при переходе на антагонисты витамина К для оценки их действия МНО измерять через 2 дня. Начало лечения антагонистами витамина К зависит от функции почек: если клиренс креатинина (КлКр) ≥ 50 мл/мин., следует назначить АВК за 3 дня до отмены дабигатрана, если КлКр ≥ 30 , но < 50 мл/мин., назначить АВК за 2 дня до отмены дабигатрана, если КлКр 15–30 мл/мин., назначить АВК за 1 день до отмены дабигатрана [6].

При переводе пациента с дабигатрана на парентеральные антикоагулянты их назначают через 12 часов после приема последней дозы дабигатрана. При переводе с парентеральных антикоагулянтов на дабигатран следует принять дабигатран вместо очередной инъекции или за 2 часа до нее, в случае внутривенного введения назначить дабигатран одновременно с прекращением инфузии нефракционированных гепаринов. [6]

В настоящее время дабигатран активно используется с целью первичной и вторичной профилактики тромбообразования у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [3, 33, 37], он хорошо зарекомендовал себя для профилактики ишемического инсульта у больных с нарушением сердечного ритма [36].

Осложнения при применении дабигатрана встречаются очень редко. Из зарегистрированных это – кровотечения, анемия, тромбоцитопения, нарушения функции печени и почек, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, сыпь и зуд, бронхоспазм, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагит,

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, дисфагия.

Противопоказания для приема дабигатрана: известная гиперчувствительность к дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин.); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; одновременное назначение кетоконазола для системного применения; нарушения функции печени. Не рекомендуется использовать препарат дабигатрана у пациентов с механическими протезами клапанов сердца: у таких пациентов наблюдалась повышенная частота тромбоэмболических осложнений, ранних постоперационных кровотечений и общего числа кровотечений по сравнению с приемом варфарина [34].

До недавнего времени противники замены варфарина на дабигатран приводили в качестве аргумента отсутствие антидота при развитии кровотечения на фоне приема дабигатрана. Кровотечения на фоне приема дабигатрана встречаются очень редко, но они не исключены. Кроме того, у пациентов, получающих данный препарат, может возникнуть необходимость в проведении экстренных и плановых оперативных вмешательств. Все это определило необходимость создания препарата, способного нейтрализовать антикоагулянтное действие дабигатрана. В настоящее время препарат данной группы – идаруцизумаб, специфический антагонист дабигатрана этексилата, зарегистрирован для клинического применения во многих странах мира, включая Россию [7].

Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном с аффинностью в 350 раз выше, чем у дабигатрана с тромбином. В результате идаруцизумаб связывает, как свободный, так и связанный с тромбином дабигатран, и быстро нейтрализует его активность.

Эффективность идаруцизумаба первоначально была изучена у здоровых молодых добровольцев с нормальной функцией почек, добровольцев в возрасте 64–80 лет и добровольцев в возрасте 45–80 лет с легким или умеренным нарушением функции почек [6 – 9]. В этих исследованиях введение идаруцизумаба приводило к немедленной и полной нейтрализации антикоагулянтных эффектов дабигатрана. Прокоагулянтные эффекты в данных исследованиях зарегистрированы не были.

Ключевым регистрационным исследованием III фазы для идаруцизумаба является проспективное когортное исследование RE-VERSE AD [28], которое было проведено в группах больных, которым требовалось экстренное хирургическое вмешательство/процедура, и у пациентов с серьезными кровотечениями. В исследование были включены 503 человека, которые получали 5 г идаруцизумаба внутривенно в виде двух быстрых инфузий по 50 мл каждая из которых содержала 2,5 г идаруцизумаба, с интервалом не более 15 минут.

Введение идаруцизумаба обеспечивало немедленную реверсию антикоагулянтного эффекта. Максимальная степень нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана, оцениваемая на основании измерения тромбинового времени в разведении (pTV) и экаринового времени свертывания (ЭВС), составила 100% (медиана – 100%, 95% ДИ -100%-100%). В группе пациентов, которым была показана экстренная процедура/вмешательство, перипроцедурный гемостаз оценивался, как нормальный, в 93,4% случаев, как слегка измененный – в 5,1% случаев. Медиана времени до инициации экстренной процедуры составила 1,6 часа после введения идаруцизумаба, медиана времени до остановки кровотечения – 2,5 часа.

Результаты исследования RE-VERSE AD свидетельствуют о возможности применения идаруцизумаба в качестве специфического антагониста дабигатрана в тех случаях, когда требуется срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта последнего, а именно: при необходимости выполнения экстренных хирургических вмешательств или неотложных процедур, сопряженных с высоким риском кровотечения; у пациентов с неконтролируемыми или жизнеугрожающими кровотечениями. Идаруцизумаб вводится в общей дозе 5 г внутривенно в виде двух последовательных болюсных введений по 2,5 г или в виде двух последовательных инфузий по 2,5 г продолжительностью не более 5-10 минут каждая.

Таким образом, наличие специфического антагониста к дабигатрану этексилату создает возможность быстрого и эффективного устранения антикоагулянтного эффекта препарата, что позволяет обеспечить своевременное выполнение экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры у пациентов, получающих данный ПОАК (табл. 1). При необходимости выполнения экстренного оперативного вмешательства или процедур, ассоциированных с высоким риском кровотечений, пациенту, получающему терапию ПОАК, врач должен руководствоваться определенными положениями.

1. Следует уточнить сопутствующую патологию и принимаемые препараты, которые могут определять риски кровотечений у данного пациента. Особое внимание обратить на наличие хронической болезни почек, при которой может замедляться выведение ПОАК из организма. А также на наличие эрозивных или язвенных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта, что может явиться основой кровотечения.

2. Следует выяснить время последнего приема дабигатрана и дозу препарата.

Обязательной составляющей является оценка функции почек с помощью клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Данное требование обусловлено тем, что дабигатран имеет почечный путь выведения. Необходимо выполнить скрининговые лабораторные тесты для ориентировочной оценки остаточного антикоагулянтного эффекта дабигатрана.

У пациентов, получающих дабигатрана этексилат, качественная оценка антикоагулянтного эффекта дабигатрана может быть выполнена на основании оценки активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового

времени (ТВ). Более точную количественную оценку может дать оценка ЭВС и pTV в случае возможности их определения.

При интерпретации результатов оценки системы гемостаза следует принимать во внимание следующее. Значения АЧТВ в 2 или более раза превышающие верхнюю границу нормы через 12 часов после приема последней дозы, могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечения. Нормальные значения АЧТВ с высокой степенью вероятности свидетельствуют в пользу отсутствия значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана [13]. Тромбиновое время является показателем наиболее чувствительным к присутствию дабигатрана в плазме крови. Увеличение показателя не позволяет сделать вывод о повышенном риске кровотечений у данного пациента, однако нормальные значения ТВ позволяют исключить присутствие дабигатрана в плазме крови [25, 29]. Значения ЭВС в 3 и более раз превышающие верхнюю границу нормы через 12 часов после приема последней дозы, могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечений; нормальные значения ЭВС свидетельствуют в пользу отсутствия значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Значения pTV, составляющие 65 сек. и более, могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечений. В ситуациях, когда очевидна необходимость отмены дабигатрана перед хирургическим вмешательством, сроки отмены зависят от состояния функции почек пациента (табл. 2).

Если известно, что последняя доза дабигатрана была принята в пределах 2-4 часов до вмешательства, пациенту следует дать активированный уголь (в стандартной дозе 30-50 г) для того, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание препарата, находящегося в желудочно-кишечном тракте. Исключением может быть выполнение вмешательств, ассоциированных с низким риском кровотечений [13]. Прием активированного угля не рекомендуется при необходимости выполнения экстренных операций/процедур при патологии желудка, поскольку наличие активированного угля в желудке может затруднить визуализацию слизистой.

В случае необходимости выполнения неотложного хирургического вмешательства тактика врача зависит от ответа на два вопроса: 1) находится ли пациент в состоянии гипокоагуляции, 2) может ли данная процедура быть отложена во времени без негативного влияния на исход лечения пациента. Если имеются подозрения или убедительные данные, что пациент принял дабигатран, а операция/процедура является экстренной и отсроченное выполнение окажет негативное влияние на исходы лечения пациента, то дальнейшая тактика должна быть следующей.

Перед выполнением экстренного вмешательства/процедуры пациенту, получавшему дабигатран, следует ввести идаруцизумаб (препарат Праксбайнд) – специфический антагонист дабигатрана. Препарат (2 флакона по 2,5 г /50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных болюсных введений или инфузий длительностью не более 5 – 10 мин. каждая. Доза препарата является стандартной, она не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана, а также от степени изменения лабораторных показателей. Экстренную процедуру можно будет начать выполнять через 1,6 часа после введения идаруцизумаба [28].

Таблица 1. Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений [25, 29]

Вмешательства с низким риском кровотечений	Вмешательства с умеренным риском кровотечений	Вмешательства с высоким риском кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> - малые стоматологические вмешательства - малые дерматологические вмешательства - офтальмологические вмешательства - вскрытие абсцессов мягких тканей - эндоскопические вмешательства без биопсии 	<ul style="list-style-type: none"> - абляция при суправентрикулярной тахикардии - имплантация внутрисердечных устройств - эндоскопические вмешательства с биопсией - биопсия предстательной железы или мочевого пузыря - катетеризация сердца через лучевую артерию 	<ul style="list-style-type: none"> - сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства - абдоминальная хирургия и хирургия полости таза - нейрохирургические вмешательства, спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция - биопсия печени/почки - урологические вмешательства, в т.ч. дистанционная литотрипсия - большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства) - сложные левосторонние абляции (изоляция легочных вен и др) - катетеризация полостей сердца через бедренным доступом

Если в данном ЛПУ отсутствует специфический антагонист дабигатрана (идаруцизумаб), врач должен взвесить риски отсроченного выполнения хирургического вмешательства против рисков кровотечений во время операции/процедуры у пациента в состоянии гипокоагуляции. Если риски, связанные с отсроченным выполнением процедуры, превышают риски кровотечений во время вмешательства, оперативное вмешательство/процедура должны быть выполнены незамедлительно [7].

При этом медицинский персонал должен быть готов к остановке кровотечения и лечению кровопотери, т.е. в наличии должен быть запас компонентов крови для восполнения кровопотери в объеме циркулирующей крови (ОЦК).

Если необходимая процедура/вмешательство ассоциированы с низким риском кровотечений, выполнения мероприятий, направленных на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана перед началом процедуры/вмешательства, не требуется. Однако они должны быть выполнены в случае развития у пациента тяжелого кровотечения.

Если необходимая процедура/вмешательство ассоциированы с умеренным риском кровотечения, необходимость выполнения мероприятий, направленных на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана, должна быть рассмотрена в индивидуальном порядке (табл. 3).

После выполнения хирургического вмешательства/процедуры у пациента крайне важно своевременно возобновить антикоагулянтную терапию. В случае отсутствия у пациента противопоказаний, клинических факторов, требующих задержки в возобновлении антикоагулянтной терапии, первая доза дабигатрана может быть принята пациентом после достижения адекватного послеоперационного гемостаза. У пациентов, которым перед выполнением процедуры/вмешательства было выполнено введение идаруцизумаба, прием даби-

гатрана может быть возобновлен через 24 часа после инфузии препарата (при условии достижения адекватного послеоперационного гемостаза) [8, 24]. Крайне важно знать, что неоправданная задержка возобновления антикоагулянтной терапии подвергает пациента риску развития тромботических событий, обусловленных основным заболеванием, определяющим показания к тромбопрофилактике. Конкретное время возобновления антикоагулянтной терапии определяется соотношением тромбоэмболических и геморрагических рисков у конкретного пациента и данное решение должно приниматься мультидисциплинарной бригадой специалистов. Совокупность мероприятий, связанных с выполнением экстренных вмешательств и процедур у пациентов, получающих терапию дабигатраном, так же в сокращенном виде представлена в таблице 3.

В случае кровотечений у пациентов, получающих ПОАК [8, 28, 29], следует руководствоваться следующими правилами: 1) уточнить сопутствующую патологию и принимаемые препараты, которые могут определять риски кровотечений; 2) выяснить время последнего приема ПОАК и дозу препарата.

В рамках обследования пациента обязательным этапом является оценка функции почек с помощью клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Принципы лабораторной оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК такие же, как при подготовке к оперативному вмешательству. Важным этапом, определяющим действия врача, является оценка тяжести кровотечения, которая должна осуществляться с учетом клинического статуса пациента и локализации кровотечения.

Тактика медицинской помощи пациентам с кровотечениями, возникшими на фоне лечения дабигатраном, определяется степенью тяжести кровотечения. К тяжелым (большим) относят кровотечения, которые отвечают хотя бы одному из следующих критериев: 1) снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более, или необходимость переливания

Таблица 2. Периоды полувыведения дабигатрана и сроки после приема последней дозы, рекомендуемые для выполнения оперативных вмешательств с умеренным и высоким риском кровотечений [21].

Клиренс креатинина* (мл/мин)	Период полувыведения, ч	Сроки отмены перед операцией	
		Низкий риск**	Высокий риск**
> 80	12-17	≥24 ч	≥48 ч
50-79	17	≥36 ч	≥72 ч
30-49	19	≥48 ч	≥96 ч
15-29	28	противопоказан	противопоказан

*- значения клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта, ** низкий риск - низкий риск возникновения кровотечения или не высокая клиническая значимость кровотечений, возможных у данного пациента в связи с выполнением планируемого вмешательства, высокий риск – высокий риск возникновения кровотечения или высокая клиническая значимость кровотечений, возможных у данного пациента в связи с выполнением планируемого вмешательства.

как минимум 2 единиц эритроцитарной массы, 2) является жизнеугрожающим или неконтролируемым, 3) критическая локализация (к данной категории кровотечений относятся внутричерепные, спинномозговые, внутриглазные кровотечения, тампонада сердца, гемоторакс, кровотечения в брюшную полость и забрюшинное пространство, кровотечение в дыхательные пути, включая задние носовые кровотечения, внутримышечные и внутрисуставные кровотечения).

К малым относят кровотечения, остановка которых не требует госпитализации, выполнения каких-либо хирургических вмешательств, процедур или гемотрансфузии. Кровотечения, которые для остановки требуют госпитализации, выполнения каких-либо процедур или вмешательств, либо гемотрансфузии, но не отвечают критериям тяжелого (большого кровотечения) относят к категории среднетяжелых или небольших клинически значимых кровотечений [22, 35].

Пациентам, получавшим дабигатран, следует ввести препарат идаруцизумаб – специфический антагонист дабигатрана (2 флакона по 2,5 г/50 мл) в виде двух внутривенных последовательных болюсных введений или инфузий длительностью не более 5-10 минут каждая. Полную остановку кровотечения следует ожидать через 2,5 часа [28].

В случае малых кровотечений медицинская помощь должна включать механическую компрессию; отсроченный прием препарата или пропуск очередной дозы, либо временный перерыв в приеме антикоагулянта; коррекцию модифицируемых факторов риска кровотечений (в частности, необходимо нормализовать артериальное давление и оценить обоснованность назначения, корректность применения и возможность, по крайней мере, временной отмены препаратов, которые могут потенциально повышать риск кровотечения).

При среднетяжелых и тяжелых кровотечениях мероприятия, которые проводятся в случае малых кровотечений, в зависимости от клинической ситуации, так же дополняются следующими:

- для восстановления ОЦК и клеточного дефицита используют инфузии плазмозаменителей, переливание свежезамороженной плазмы (СЗП), эритроцитарной взвеси, концентрата тромбоцитов;

- если последняя доза дабигатрана была принята в пределах 2-4 часов до обращения за медицинской помощью, рекомендуется прием внутрь активированного угля в стандартной дозе 30-50 г [29];

- поддержание адекватного диуреза является важной составляющей медицинской помощи пациентам с кровотечениями на фоне приема дабигатрана, поскольку все препараты данной группы имеют в той или иной степени почечные пути выведения;

- симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений;

- эндоскопический (в случае желудочно-кишечных кровотечений) или хирургический гемостаз.

Сроки выполнения оперативного вмешательства, необходимого для окончательной остановки кровотечения, зависят от локализации источника и интенсивности кровотечения, а также от степени риска дополнительной кровопотери во время операции. При явных признаках гипокоагуляции хирург должен ответить на вопрос: «Может ли вмешательство, необходимое для достижения гемостаза, вызвать усиление кровотечения или неуправляемое кровотечение?». Если нет - можно выполнять вмешательство.

Примерами таких вмешательств, выполнение которых возможно даже на фоне гипокоагуляции, являются эндоскопический гемостаз, тугая тампонада мягких тканей, дополнительные швы на рану. Наружный или эндоскопический гемостаз осуществляют до или одновременно с консервативным лечением. Если же вмешательство, необходимое для достижения гемостаза, может вызвать усиление кровотечения или неуправляемое кровотечение, нужно решить, можно ли с помощью гемостатических средств устранить действие антикоагулянтов и можно ли отложить выполнение хирургического вмешательства до момента восстановления нормокоагуляции. Если операцию отложить нельзя, то ее выполняют в объеме, минимально достаточном для временной остановки кровотечения, одновременно с гемостатической терапией, а дальнейшие этапы - окончательный гемостаз и его контроль – после восстановления системы гемостаза заместительной терапией. В остальных случаях показана к хирургическим методам достижения гемостаза определяют на основании динамического наблюдения за пациентом по мере устранения нарушений свертывающей системы крови.

В случае жизнеугрожающих, неконтролируемых кровотечениях, а также при кровотечениях критической локализации помимо общих мероприятий, перечисленных для легких и средней тяжести/тяжелых кровотечений, используются следующие подходы:

- 1) с целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта, обусловленного приемом дабигатрана, так же возможно использование гемодиализа [18,19];

Таблица 2. Тактика при кровотечениях у пациентов, получающих дабигатран [13, 21]

<p>Шаг 1. Сбор анамнеза</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Уточнение сопутствующей патологии и принимаемых препаратов, определяющих риски кровотечений 2. Антикоагулянт, принимаемый пациентом 3. Доза препарата 4. Время приема последней дозы 		
<p>Шаг 2. Специфика обследования пациента</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Клиренс креатинина (расчет по Кокрофту-Голту) 2. Коагулограмма: для дабигатрана – активированное частичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания, тромбиновое время 3. Оценка тяжести кровотечения с учетом статуса пациента, лабораторных показателей и локализации кровотечения 		
<p>Шаг 3. Мероприятия, направленные на остановку кровотечения</p>		
<p>Легкое кровотечение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задержка приема или пропуск очередной дозы ПОАК или временная отмена • Обеспечение местного гемостаза • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений 	<p>Кровотечение среднетяжелое или тяжелое</p> <ul style="list-style-type: none"> • Временная отмена ПОАК • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Обеспечение местного гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости) • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений (при необходимости) • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений • Обеспечение адекватного диуреза • Плазмозаменители, свежемороженая плазма, эритроцитная взвесь (при необходимости) • Обеспечение адекватного диуреза • Плазмозаменители, свежемороженая плазма, эритроцитная взвесь • Аппаратная реинфузия аутологичных эритроцитов • Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9 / \text{л}$) • Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений 	<p>Неконтролируемое, жизнеугрожающее или кровотечение критической локализации</p> <ul style="list-style-type: none"> • Временная отмена ПОАК • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Обеспечение местного гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости и возможности) • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений • Обеспечение адекватного диуреза • Плазмозаменители, свежемороженая плазма, эритроцитная взвесь (при необходимости) • Аппаратная реинфузия аутологичных эритроцитов • Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9 / \text{л}$) <p>Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов, получавших дабигатран – введение идаруцизумаба, -в случае недоступности идаруцизумаба – НКПК*, АКПК*, гVlla*, транексамовая кислота*, либо гемодиализ
<p>Дозировки препаратов, применяемых для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана</p> <ul style="list-style-type: none"> • идаруцизумаб (2 флакона по 2,5 г/50 мл) в виде двух последовательных внутривенных болюсных введений или инфузий длительностью не более 5-10 минут каждая • НКПК (неактивированный концентрат протромбинового комплекса) - начальная доза 50 МЕ/кг, возможно последующее введение дозы 25 МЕ/кг • АКПК (активированный концентрат протромбинового комплекса) - 50 ЕД/кг (максимальная доза – 200 ЕД/кг в сутки) • гVlla (рекомбинантный фактор VIIa) – 90 мкг/кг • транексамовая кислота – внутривенно – 15-30 мг/кг <p>*- применять с осторожностью, в особенности у пациентов с высоким риском тромбозов. Данные по эффективности и безопасности применения у пациентов, получавших ПОАК, ограничены</p>		

2) при отсутствии в стационаре специфического антагониста дабигатрана, возможно рассмотреть использование концентратов протромбинового комплекса (нКПК, аКПК), рекомбинантного активированного фактора свертывания VII-а, а также транексамовой кислоты:

- для неактивированных КПК предложено использование начальной дозы 50 МЕ/кг, с последующим возможным применением дополнительной дозы 25 МЕ/кг в случае необходимости [24];

- для активированных КПК – 50 ЕД/кг (максимальная доза – 200 ЕД/кг в сутки) [17, 18];

- для рекомбинантного фактора VII-а – 90 мкг/кг [21];

- для транексамовой кислоты в дозе 15-30 мг/кг [28].

Свежезамороженная плазма не рассматривается в качестве потенциального средства нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК в связи с тем, что достижение желаемого эффекта требует ее переливания в очень больших количествах [7].

Своевременное возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения является важнейшим условием предотвращения тромбоэмболических событий. Антикоагулянтная терапия должна быть возобновлена после остановки кровотечения. Прием дабигатрана после введения идаруцизумаба может быть возобновлен через 24 часа [8, 16]. Крайне важно знать, что неоправданная задержка возобновления антикоагулянтной терапии подвергает пациента риску развития тромботических событий, обусловленных основным заболеванием. Следует принимать во внимание, что после некоторых видов кровотечений (например, после внутрочерепных кровотечений) рекомендуется более длительный перерыв в терапии антикоагулянтами. Конкретное время возобновления антикоагулянтной терапии определяется соотношением тромбоэмболических и геморрагических рисков у конкретного пациента и данное решение должно приниматься мультидисциплинарной бригадой специалистов.

Совокупность мероприятий медицинской помощи пациентам с кровотечениями на фоне терапии ПОАК представлена в таблице 4.

Дабигатран назначают в стандартной дозе, поэтому передозировка возможна только в случае случайного или сознательного приема избыточной дозы препарата.

В том случае, если известно, что пациент принял избыточную дозу дабигатрана, рекомендуется временное прекращение терапии. В случае, если с момента приема последней дозы дабигатрана прошло менее 2-4 часов, пациенту следует дать активированный уголь в стандартной дозе 30-50 г для того, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание препарата, находящегося в желудочно-кишечном тракте [13, 21].

Дальнейшая тактика определяется тем, развилось ли у данного пациента кровотечение или нет. В том случае, если у пациента возникло кровотечение, действия врача должны осуществляться в соответствии с принципами, изложенными ранее.

В случае, если известно, что пациент принял избыточную дозу препарата, но у него отсутствуют признаки кровотечения, действия медицинского персонала включают наблюдение с целью

ранней диагностики внутреннего или наружного кровотечения и лабораторный мониторинг с целью оценки функции почек (клиренс креатинина) и антикоагулянтного эффекта. Принципы лабораторной оценки антикоагулянтного эффекта дабигатрана были представлены ранее.

Принципиально важно, что наличие лабораторных признаков избыточного антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих дабигатран, при отсутствии тяжелого наружного или внутреннего кровотечения не является показанием для использования специфического антагониста дабигатрана – препарата идаруцизумаб [7]. У пациентов с анамнестическими данными о передозировке препарата и наличием лабораторных признаков антикоагулянтного эффекта основным подходом к ведению больного является мониторинг состояния с целью своевременного выявления признаков наружного или внутреннего кровотечения [7].

Таким образом, появление идаруцизумаба, специфического антагониста дабигатрана этексилата, делает возможным и безопасным проведение инвазивных вмешательств у пациентов, длительно принимающих данный антикоагулянт, а также позволяет быстро остановить возможное кровотечение.

Литература

1. Аверков О.В. Мерцательная аритмия: новые возможности антикоагулянтной терапии у больных, подвергавшихся кардиоверсии // Кардиология. 2011. №7. С. 53 – 57.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов. М.: Ньюдиамед, 2003. 48с.
3. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике Благовещенск: ООО «ПК Одеон», 2014. 254 с.
4. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. №.6. С. 82 – 86.
5. Моисеев С.В. Антитромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий // Клиническая фармакология и терапия. 2011. 20 (3). С. 7 – 13.
6. Миллер О.Н. Обновленные рекомендации по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Новосибирск. 2013. 75 с.
7. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. М. 2018.
8. Ageno W., Büller H.R., Falanga A., et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper.// Thrombosis and haemostasis. 2016;116: 1003-10, 10.1160/TH16-05-0363.
9. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2011; 31: 2369 – 429.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2009; 361:1139–151.
11. Connolly S. Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. New Identified Events in the RE- LY Trial. NEJM 363; 19, pp. 1875–1876.

Шаг 1. Сбор анамнеза	
1. Уточнение сопутствующей патологии и принимаемых препаратов, определяющих риски кровотечений 2. Антикоагулянт, принимаемый пациентом 3. Доза препарата 4. Время приема последней дозы	
Шаг 2. Специфика обследования пациента	
1. Клиренс креатинина (расчет по Кокрофту-Голту) 2. Коагулограмма: для дабигатрана – активированное частичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания, тромбиновое время 3. Оценка тяжести кровотечения с учетом статуса пациента, лабораторных показателей и локализации кровотечения	
Шаг 3. Мероприятия, направленные на остановку кровотечения	
Легкое кровотечение	Кровотечение среднетяжелое или тяжелое
<ul style="list-style-type: none"> • Задержка приема или пропуск очередной дозы ПОАК или временная отмена • Обеспечение местного гемостаза • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений 	<ul style="list-style-type: none"> • Временная отмена ПОАК • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Обеспечение местного гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости и возможности) • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений • Обеспечение адекватного диуреза • Плазмозаменители, плазма, свежемороженая эритроцитная взвесь • Аппаратная реинфузия аутологических эритроцитов • Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9 / \text{л}$) • Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений
Неконтролируемое, кровотечение критической локализации	жизнеугрожающее кровотечение или
<ul style="list-style-type: none"> • Временная отмена ПОАК • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Обеспечение местного гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости и возможности) • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений • Обеспечение адекватного диуреза • Плазмозаменители, свежемороженая плазма, эритроцитная взвесь (при необходимости) • Аппаратная реинфузия аутологических эритроцитов • Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9 / \text{л}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов, получавших дабигатран – введение идаруцизумаба, в случае недоступности идаруцизумаба – нКПК*, аКПК*, rVIIa*, транексамовая кислота*, либо гемодиализ
Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений	
* - в случае недоступности идаруцизумаба, транексамовая кислота*, либо гемодиализ	
Дозировки препаратов, применяемых для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана	
<ul style="list-style-type: none"> • идаруцизумаб (2 флакона по 2,5 г/50 мл) в виде двух последовательных внутривенных болюсных введений или инфузий длительностью не более 5-10 минут каждая • нКПК (неактивированный концентрат протромбинового комплекса) - начальная доза 50 МЕ/кг, возможно последующее введение дозы 25 МЕ/кг • аКПК (активированный концентрат протромбинового комплекса) - 50 ЕД/кг (максимальная доза – 200 ЕД/кг в сутки) • rVIIa (рекомбинантный фактор VIIa) – 90 мкг/кг • транексамовая кислота – внутривенно – 15-30 мг/кг 	
*- применять с осторожностью, в особенности у пациентов с высоким риском тромбозов. Данные по эффективности и безопасности применения у пациентов, получавших ПОАК, ограничены	

12. Diener H.C., Connolly S., Ezekowitz M.D. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RELY trial // *Lancet Neurol.* 2010. 9(12). P. 1157–1163.
13. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker, S., Exadaktylos, A., et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. // *British Journal of Anaesthesia.* 2017, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082>.
14. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* 2007. №370. P. 949–956.
15. Ezekowitz M.D., Valentine L., Connolly S., et al. Dabigatran and Warfarin in vitamin K antagonist-naïve and –experienced cohorts with atrial fibrillation // *Circulation.* 2010, 122 (22), pp.2246–53.
16. Fiessinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L. et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial // *JAMA.* 2005. №293. P. 681–689.
17. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. // *Thrombosis and haemostasis.* 2015;113: 943-51, <https://doi.org/10.1160/th14-12-1080>.
18. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. // *Lancet.* 2015;386: 680-90, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60732-2).
19. Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase 1b study. // *Clinical pharmacokinetics.* 2017;56: 41-54, <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0417-0>.
20. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 981–992.
21. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. // *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2015;17: 1467-507, <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>.
22. Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, et al. Management of Elective Surgery and Emergent Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. // *Current cardiology reports.* 2017;19: 124, <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0930>.
23. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest* 2012. №141. Suppl. P. 419S–494.
24. Levy JH. Discontinuation and management of direct-acting anticoagulants for emergency procedures. // *The American journal of emergency medicine.* 2016;34: 14-8, [10.1016/j.ajem.2016.09.048](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.048).
25. Mar PL, Familtsev D, Ezekowitz MD, et al. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. // *International journal of cardiology.* 2016;202: 578-85, <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2015.09.035>.
26. Nagaracanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131 – 136.
27. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 883–891.
28. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. // *The New England journal of medicine.* 2017;377: 431-41, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
29. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. // *Circulation.* 2017; 135: e604-e33, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>.
30. Reilly PA, van Ryn J, Grottko O, et al. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. // *The American journal of medicine.* 129: S64-S72, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>.
31. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. №361. P. 2342–2352.
32. Schulman S., Eriksson H., Goldhaber S.Z. et al. Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2011. №9: P. Suppl. 2. P. 731–732.
33. Schulman S., Baanstra D., Eriksson H. et al. Dabigatran vs. placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2011. №9. P. Suppl. 2. P. 22–22.
34. Stephen H. McKellar, MD et al. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* Volume 141, Issue 6, June 2011, Pages 1410–1416.
35. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. // *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70: 3042-67, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085>.
36. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:1144 – 150.
37. Zoll P.M., Paul M.H., Linenthal A.J. et al. The effects of external electric currents on the heart: control of cardiac rhythm and induction and termination of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1956; 14: 745 – 56.

Статья поступила в редакцию 10.11.2018

Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, г. Благовещенск, Амурской области, ул. Горького, 95. E-mail: science.prorector@AmurSMA.su