

# Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома

Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Мария Азаматовна Сатыбалдыева; malabeth@rambler.ru

**Contact:** Maria Satybaldyeva; malabeth@rambler.ru

Поступила 10.07.15

Основным препаратом из группы антикоагулянтов, применяемым для лечения антифосфолипидного синдрома (АФС), является антагонист витамина К варфарин. Однако у него имеется ряд недостатков, в особенности для пациентов, которым требуется длительная, а зачастую и пожизненная профилактика тромбозов. В последнее время были синтезированы новые пероральные антикоагулянты, такие как дабигатрана этексилат (Pradaxa®), ривароксабан (Xarelto®), апиксабан (Eliquis) и др. В отличие от варфарина, они применяются в фиксированных дозах, не требуют рутинного мониторинга, соблюдения диеты, взаимодействуют лишь с небольшим количеством препаратов. Новые пероральные антикоагулянты одобрены для применения по нескольким показаниям, но данные проведенных исследований не применимы для пациентов с АФС. Ожидается, что применение этих препаратов позволит улучшить качество жизни пациентов с АФС.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; профилактика тромбозов; пероральные антикоагулянты.  
**Для ссылки:** Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219-226.

## NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN THE THERAPY OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M.

The vitamin K antagonist warfarin is an essential medicine from a group of anticoagulants, which is used to treat antiphospholipid syndrome (APS). However, it has a number of disadvantages especially in patients who need long-term and frequently lifetime prevention of thromboses. New oral anticoagulants, such as dabigatran etexilate (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis) and others, have been recently synthesized. Unlike warfarin, they are administered at fixed doses, require neither routine monitoring nor diet, and interact with drugs only in small amounts. The new oral anticoagulants have been approved for certain indications, but the data of performed trials are inapplicable to patients with APS. These medicines are expected to improve quality of life in patients with this condition.

**Key words:** antiphospholipid syndrome; prevention of thromboses; oral anticoagulants.

**For reference:** Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):219-226 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-219-226>

Антифосфолипидный синдром (АФС), впервые описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и А.Е. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипид-связывающим белкам крови [1–6]. АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин потери беременности [7]. С морфологической точки зрения, сосудистая патология при АФС определяется как васкулопатия, характеризующаяся поражением сосудов без инфильтрации лейкоцитами, ведущим к окклюзии [8, 9]. Тромбозы развиваются примерно у трети пациентов с антителами к фосфолипидам (аФЛ) и часто рецидивируют (в 10–30% случаев) при отсутствии приема антикоагулянтов. По Международным критериям АФС диагностируется при наличии венозных и/или артериальных тромбозов и/или потерь беременности [6, 10]. Потери беременности включают три и более случаев рецидивирующих спонтанных абортс до 10 нед гестации, один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации, один и более случаев преждевременных родов мор-

фологически нормального плода до 34-й недели гестации из-за выраженной преэклампсии, эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности. Эти клинические проявления связываются со стойко положительными тестами на аФЛ, такие как волчаночный антикоагулянт (ВА), IgG и/или IgM антитела к кардиолипинам и/или β2-гликопротеинам I. Стойкая позитивность по аФЛ определяется как выявление аФЛ по крайней мере два раза подряд с промежутком не менее 12 нед в соответствии с международными (сиднейскими) критериями [6, 10]. Другие проявления, такие как тромбоцитопения, поражение клапанов сердца, сетчатое ливедо, почечная тромбоангиопатия, которые могут ассоциироваться с аФЛ, пока не включены в диагностические критерии [11]. Однако при выявлении одного из этих признаков в сочетании с аФЛ, в отсутствие других причин, может верифицироваться пре-АФС или вероятный АФС [11].

Основной группой препаратов, применяемых в настоящее время для терапии АФС, являются антагонисты витамина К (АВК), из которых наиболее часто применяется варфарин. Антикоагулянтный эффект варфарина мониторируется при помощи измерения международного нормализованного отношения

(МНО). МНО необходимо поддерживать на уровне 2,5 (в диапазоне 2,0–3,0) в течение неопределенного времени после первого случая тромбоза или рецидива тромбоза, произошедшего в момент отмены антикоагулянтной терапии [12, 13]. Однако у пациентов с АФС и рецидивирующими тромбозами, а также у пациентов с АФС и артериальными тромбозами оптимальная интенсивность гипокоагуляции не установлена, поскольку в клинические испытания было включено недостаточное количество таких больных. Ряд экспертов полагают, что целевое значение МНО у этих пациентов должно превышать 3,0 [14]. К недостаткам варфарина можно отнести узкое терапевтическое окно, множество лекарственных и пищевых взаимодействий, которые требуют регулярного мониторинга МНО, что неудобно и дорогостояще. Мониторинг МНО у пациентов, позитивных по аФЛ, может быть затруднен из-за взаимодействия антител с реагентами, используемых в тестах для определения указанного показателя, что будет вести к нестабильности гипокоагуляции. В связи с этим требуется очень частый контроль МНО, причем результат может не отражать истинной степени гипокоагуляции. Кроме того, из-за пролонгирования времени свертывания варфарином определение ВА на фоне такой терапии становится затруднительным. Это ограничивает диагностическую ценность теста на ВА, а также возможность мониторинга статуса ВА у пациентов с установленным диагнозом АФС. Вышеперечисленные недостатки варфарина и других АВК привели к поиску новых антикоагулянтов [15].

К новым оральным антикоагулянтам (НОАК) относятся прямые ингибиторы тромбина (IIa фактора свертывания крови) – ксимелагатран и дабигатрана этексилат (Pradaxa®) и прямые ингибиторы Ха фактора свертывания крови – ривароксабан (Xarelto®), аписабан (Eliquis) и эдоксабан (Lixiana®) – табл. 1 [16, 17]. Основными отличиями НОАК от варфарина являются фиксированная доза, отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторинга [22], соблюдения диеты, быстрое наступление эффекта и меньший период полувыведения. Кроме того, данные препараты не метаболизируются с участием системы цитохрома P450 и не оказывают влияния на его фермен-

ты. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях длительного использования НОАК была отмечена их более высокая эффективность по сравнению с варфарином в снижении риска развития инсульта и кровотечения при фибрилляции предсердий неклапанного происхождения: RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE [20, 21, 23, 24].

Ксимелагатран – первый оральный прямой ингибитор тромбина. В двух больших проспективных рандомизированных исследованиях он применялся для профилактики инсульта при мерцательной аритмии: SPORTIF III [25] и SPORTIF V [26]. Прием фиксированной, не требующей коагуляционного контроля дозы ксимелагатрана оказался столь же эффективным, как и хорошо контролируемый по МНО прием варфарина. Частота геморрагических инсультов и других больших кровотечений также достоверно не различалась при приеме варфарина и ксимелагатрана, но число всех геморрагий было достоверно меньше в группе последнего (37 и 47% соответственно) [26]. Однако применение ксимелагатрана достоверно чаще сопровождалось повышением уровня печеночных аминотрансфераз (в 3 раза и более от нормы), чем прием варфарина (6,0 и 0,8% соответственно). В связи с этим ксимелагатран не получил одобрения Федерального управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA); консультативный комитет FDA заключил, что риск применения ксимелагатрана превышает его пользу.

Более успешными кажутся результаты использования второго орального прямого ингибитора тромбина – дабигатрана этексилата. Дабигатрана этексилат является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме. Тромбин (фактор IIa) играет центральную роль в образовании тромба в процессе гемостаза. Он активирует факторы V, VIII, XI, катализирует превращение фибриногена в фибрин, стимулирует агрегацию тромбоцитов [27]. В 2009 г. дабигатрана этексилат был одобрен в Великобритании и Европе для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у взрослых после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [28]. Позднее препарат был одобрен и для лечения ВТЭО [29]. В 2011 г.,

Таблица 1 Сравнительная характеристика НОАК

Препарат	Ривароксабан (Xarelto®)	Аписабан (Eliquis®)	Эдоксабан (Lixiana®)	Дабигатран (Pradaxa®)
Мишень	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха	Тромбин (фактор II)
Пролекарство	Нет	Нет	Нет	Дабигатрана этексилат
Биодоступность, %	>80	>50	50	6
Связывание белков плазмы, %	92–95	87	40–59	34–35
Время достижения максимальной концентрации препарата, ч	3	3	1–2	2
Время полувыведения при нормальной функции почек, ч	9	9–14	9–11	14–17
Дозировка	Фиксированная доза 1 раз в сутки	Фиксированная доза 1 раз в сутки	Фиксированная доза 1 раз в сутки	Фиксированная доза 2 раза в сутки
Рутинный лабораторный мониторинг	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеина, антибиотики группы азолов, ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеина	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеина	Ингибиторы протонной помпы
Выведение	66% – почками, 33% – печенью	25% – почками, 55% – печенью	35% – почками, 62% – печенью	Почками (80% – в неизменном виде)

Примечание. Данные соответствуют источникам [15–21].

по результатам исследования RE-LY, в котором изучалось применение дабигатрана при фибрилляции предсердий, он был разрешен для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [24], а в 2012 г. — одобрен Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) и FDA для этих же показаний [30, 31]. По итогам II фазы клинического исследования RE-ALIGN дабигатран не рекомендован для применения у пациентов с искусственными клапанами сердца в связи с повышенным риском кровотечений и развития тромбозов в сравнении с варфарином [32].

Артериальные тромбозы при АФС чаще возникают в церебральных, реже — в коронарных артериях. Больные с кардиоваскулярными заболеваниями (КВЗ), имеющие согласно международным критериям диагноз АФС, должны быть стратифицированы по наличию факторов риска КВЗ [33–35]. К ним относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение, наличие КВЗ в молодом возрасте у родственников первой линии, индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup> и др. Наличие факторов риска КВЗ не исключает АФС, и терапия у подобных больных также включает антикоагулянты. Продолжаются дискуссии о возможности назначения дабигатрана у больных с кардиоваскулярной патологией из-за первоначально опубликованных данных по исследованию RE-LY о повышении частоты инфаркта миокарда (ИМ) на фоне терапии дабигатраном по сравнению с варфарином. В исследование RE-LY было включено 18 113 больных с фибрилляцией предсердий (средний возраст — 71 год; 63% из них — мужчины). Больные были разделены на три группы. В первой назначался варфарин с поддержанием уровня МНО от 2,0 до 3,0; во второй — дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки и в третьей — дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки [24]. ИМ в анамнезе перенесли 16,1% больных первой, 16,8% — второй и 16,9% — третьей группы. Инсульт перенесли 19,8; 19,9 и 20,3% больных соответственно. По числу больных, принимающих аспирин, группы были сопоставимы (40,6; 40,0 и 38,7% соответственно). Визиты для оценки эффективности и безопасности проводились на 14-й день после рандомизации, через 1 и 3 мес, затем каждые 3 мес в первый год лечения и каждые 4 мес до конца исследования. Оценка функции печени у больных, получавших дабигатран, проводили в первый год ежемесячно, затем каждые 6 мес. В целом у больных с фибрилляцией предсердий частота инсульта и тромбозов осложненных при назначении дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки и варфарина была сопоставима. У больных, принимавших дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки, инсульты и тромбозов осложненные возникали реже, чем при использовании варфарина, а частота больших кровотечений была сопоставимой. Смертность в результате любой причины составила 4,13% в год на фоне терапии варфарином, 3,75% в год при назначении дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки ( $p=0,13$ ) и 3,64% в год при использовании дабигатрана по 150 мг 2 раза в сутки ( $p=0,051$ ). Частота ИМ составила 0,53% в год на фоне приема варфарина, 0,72% в год у больных, получавших дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки ( $p=0,07$ ), и 0,74% в год у тех, кто принимал его по 150 мг 2 раза в сутки ( $p=0,048$ ) [36]. После публикации результатов исследования эти данные были проанализированы повторно с учетом заниженных сведений об исходах. При этом различий по частоте ИМ в зависимости от терапии не выявлено. Ча-

стота ВТЭО при использовании дабигатрана и варфарина существенно не различались [37].

Ингибитор Ха фактора свертывания крови ривароксабан (ксарелто) в 2009 г. по результатам III фазы международных многоцентровых исследований был лицензирован в Великобритании и Европе для профилактики ВТЭО у взрослых после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [38]. В 2011 г., согласно итогам исследования ROCKET-AF, ривароксабан был одобрен для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [39], а затем для тех же показаний получил одобрение FDA и NICE [31, 40]. По результатам международного мультицентрового рандомизированного исследования EINSTEIN-DVT (сравнение ривароксабана с эноксапарином/АВК для лечения пациентов с острым тромбозом глубоких вен — ТГВ) ривароксабан был лицензирован для лечения ТГВ, профилактики рецидивов ТГВ, а также тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) после острого ТГВ у взрослых [41]. В настоящее время ривароксабан — это единственный НОАК, который лицензирован для лечения ТГВ и для снижения риска рецидива ТГВ и тромбозов (ТЭ), который был одобрен FDA [27] и NICE [28]. В свою очередь возможность назначения дабигатрана при остром тромбозе только рассматривается NICE [24]. По итогам исследования EINSTEIN-PE (сравнение ривароксабана с эноксапарином/АВК для лечения пациентов с ТЭЛА и с ТГВ и без него) [31] ривароксабан был лицензирован для лечения острой симптоматической ТЭ с симптоматическим ТГВ и без него [30].

Согласно результатам нескольких клинических исследований, в которых участвовали в общей сложности 11 964 пациента [38–40], ингибитор Ха фактора свертывания крови аписабан был лицензирован и рекомендован NICE для профилактики ТГВ у взрослых после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [41]. Аписабан в дозе 5 мг дважды в день по результатам III фазы клинического исследования, включившего 18 201 пациента [42], был разрешен для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [43]; данное показание утверждено FDA и проходит освидетельствование в NICE [31, 44]. Показания к применению НОАК суммированы в табл. 2.

Ожидается, что НОАК могут способствовать улучшению качества жизни пациентов с АФС, которым обычно требуется неопределенный период приема антикоагулянтов. НОАК, в отличие от варфарина, не требуют лабораторного мониторинга, не взаимодействуют с продуктами питания и алкоголем. Отмечено их взаимодействие только с несколькими препаратами. Пациенты с тромботическим АФС отличаются от популяции пациентов с ВТЭО из-за наличия у них в крови аФЛ, которые, как известно, подавляют ряд механизмов гемостаза и могут модулировать действие антикоагулянтов. Вероятно, пациенты с АФС были включены в III фазу клинических испытаний, в которых сравнивалась эффективность ривароксабана, дабигатрана и варфарина при ВТЭО. Однако наличие аФЛ в этих работах не оценивалось [41, 49, 54], что диктует необходимость проспективных исследований по изучению эффективности НОАК при АФС.

Судя по результатам III фазы клинических испытаний, включившей 50 934 пациента, риск геморрагических осложнений на фоне лечения НОАК в терапевтической дозе сравним с риском кровотечений при назначении варфа-

Таблица 2 Показания к применению НОАК [15, 21, 31, 32, 36–38, 45–56]

Показание	Препарат		
	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
Профилактика ВТЭО после ортопедических операций	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE
Профилактика инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен FDA. Ожидание одобрения NICE
Острый коронарный синдром	Завершена II фаза исследования	Завершена III фаза исследования	Завершена II фаза исследования
Лечение ВТЭО	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения)	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования

рина, риск внутрисердечных кровотечений у больных с неклапанными фибрилляциями предсердий при использовании НОАК был меньше [57, 58]. В исследовании RE-COVER анализировались результаты лечения дабигатраном острых ВТЭО. Большие кровотечения наблюдались у 1,6% больных, получавших дабигатран, и у 1,9% принимавших варфарин, общая частота кровотечений составила 16,1 и 21,9% соответственно [54]. В исследовании RE-LYAF частота кровотечений у пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг, была значительно ниже, чем при использовании варфарина (2,71 и 3,76% соответственно;  $p < 0,001$ ). Частота геморрагических инсультов у пациентов, принимавших дабигатран как в дозе 110 мг 2 раза в сутки, так и в дозе 150 мг 2 раза в сутки, была значительно ниже, чем на фоне лечения варфарином (0,12; 0,10 и 0,38% соответственно;  $p < 0,001$ ). Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе, получавшей дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки, была выше, чем в группе варфарина (1,51 и 1,02% соответственно;  $p < 0,001$ ) [24]. В исследовании ROCKET-AF частота больших кровотечений при приеме ривароксабана и варфарина составила 3,6 и 3,45% соответственно. Число пациентов с наиболее тяжелым кровотечением, которое было связано с необходимостью трансфузии по крайней мере 4 единиц крови, было также сопоставимо в обеих группах (49 в группе ривароксабана и 47 в группе варфарина). У 6 пациентов развилось фатальное кровотечение (у одного из группы ривароксабана и у пяти из группы варфарина) [24]. Однако кровотечения из слизистых оболочек (такие как носовые, желудочно-кишечные, мочеполовые, кровотечения из десен) и анемия при длительной терапии ривароксабаном встречались чаще, нежели при назначении варфарина [48]. В исследовании Einstein-Extension частота кровотечений среди принимавших ривароксабан была ниже, чем в группе варфарина (0,8 и 1,2% соответственно) [59]. Поскольку дабигатран и ривароксабан индуцировали желудочно-кишечные кровотечения чаще, чем варфарин, у пациентов, принимающих эти препараты, следует контролировать уровень гемоглобина с целью выявления и своевременного предупреждения клинически значимых кровотечений [16, 48]. Для предотвращения таких кровотечений у этих больных могут быть также использованы ингибиторы протонной помпы [16, 48]. В исследовании ARISTOTLE, в котором сравнивались апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки и варфарин при фибрилляции предсердий, риск внутрисердечных и других больших кровотечений был гораздо ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина – 0,33 и 0,80% ( $p < 0,001$ ) и 2,13 и 3,09% ( $p < 0,001$ ) соответственно [37].

На настоящий момент выявлен ряд ограничений приема НОАК. При наличии у пациента почечной недостаточности доза НОАК должна быть снижена либо врач должен воздержаться от назначения данных препаратов. Коррекция дозы ривароксабана не требуется у пациентов с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин. При снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–49 мл/мин следует рассмотреть вопрос о снижении дозы ривароксабана с 20 до 15 мг/сут в том случае, если риск кровотечения превышает риск рецидива ТГВ или ТЭЛА. Ривароксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин; препарат не рекомендован для применения при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 15$  мл/мин) [48]. У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по Чайлд–Пью) фармакокинетика ривароксабана подвергается лишь незначительным изменениям и практически сопоставима со здоровой группой контроля [48]. На настоящий момент не имеется данных по применению НОАК у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Ривароксабан противопоказан при заболеваниях печени, ассоциированных с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, в том числе при циррозе печени (класс В по Чайлд–Пью) [48]. Ривароксабан и апиксабан не рекомендованы для применения у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью [37].

Дабигатран выводится преимущественно почками (80% – в неизменном виде). Небольшое открытое исследование показало, что у пациентов с почечной недостаточностью концентрация дабигатрана в плазме выше, чем у здоровых [60]. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью при профилактике ВТЭО рекомендуется уменьшить дозу дабигатрана до 150 мг/сут. Прием дабигатрана противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) [16].

В III фазе клинических исследований не было показано значимого изменения содержания печеночных ферментов у пациентов, принимающих НОАК [57, 58, 61]. Ассоциация дабигатрана с диспепсией может быть связана с повышением кислотности из-за присутствия в капсулах винной кислоты [57]. Более редкие неблагоприятные реакции, ассоциируемые с приемом ривароксабана, включают в себя тахикардию, синкопальные состояния, боль в конечностях, зуд и гипотензию [58].

Как уже было указано выше, дабигатран и ривароксабан не метаболизируются с участием системы цитохрома P450, что обуславливает меньшее количество лекарственных взаимодействий [16, 48]. Не рекомендуется совмест-

ное применение с ривароксабаном и дабигатраном мощных ингибиторов СУР3А4 и Р-гликопротеина: антимиотиков группы азолов, таких как кетоконазол и итраконазол (флюконазол можно применять с осторожностью), а также ингибиторов протеазы ВИЧ (ритонавир) из-за высокой вероятности кровотечения. Рифампицин, дифенин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой могут уменьшать концентрацию ривароксабана и дабигатрана в плазме [16, 48]. Амиодарон, хинидин и кларитромицин могут увеличивать концентрацию дабигатрана в крови, поэтому при совместном применении данных препаратов необходимо проводить тщательный мониторинг за показателями свертывания крови с оценкой риска кровотечения, в особенности у пациентов с высоким риском кровотечения: при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин, возрасте старше 75 лет или с малой массой тела (45–50 кг) [16].

В настоящее время все НОАК противопоказаны при беременности и кормлении грудью [16, 37, 48]. Исследования на животных показали, что ривароксабан обладает токсическим действием на плод, что связано с его фармакологическими свойствами (например, с геморрагическими осложнениями), эмбриофетальной токсичностью (постимплантационная потеря), нарушением оссификации костной ткани плода, а также с увеличением частоты пороков развития и плацентарных изменений, наблюдаемых при клинически значимых концентрациях препарата в плазме [48]. В эксперименте было установлено, что дабигатран и аписабан также обладают репродуктивной токсичностью [16, 37].

Существует тонкая грань между физиологическим гемостазом и его нарушениями. Рутинный мониторинг антикоагулянтной активности НОАК не требуется из-за их предсказуемого антикоагулянтного эффекта, но желателен при определенных клинических условиях: например, при низкой или высокой массе тела пациента, при почечной или печеночной недостаточности, при оценке комплаентности пациента и при случайной или преднамеренной передозировке препарата, при геморрагических или тромботических осложнениях или при необходимости экстренного хирургического вмешательства [62]. При лабораторной оценке эффекта дабигатрана необходимо учитывать, через какое время после введения был произведен забор крови, поскольку период полувыведения дабигатрана составляет 12–14 ч [63, 64]. Существует тесная корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме и степенью гипокоагуляционного эффекта [65, 66]. Напротив, для варфарина вышеуказанные данные неактуальны, так как он имеет длительный период полувыведения, исчисляемый днями [63, 64]. Общедоступными и при этом информативными качественными показателями наличия или отсутствия антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих дабигатран, являются активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время. Тромбиновое время – чувствительный тест для оценки эффекта дабигатрана: если оно не удлинилось и остается в пределах нормы, то это говорит об отсутствии антикоагулянтного эффекта. Показатели тромбинового времени линейно связаны с концентрацией дабигатрана в плазме и зачастую превышают максимальные значения коагулометров в лабораториях [63]. Данные по АЧТВ неоднозначны. Одни авторы [67] считают, что нормальные значения АЧТВ говорят о фармакологически незначимой антикоагулянтной активности, другие [68, 69] отмечают, что АЧТВ может не удлиниться

и оставаться в норме даже при терапевтической концентрации дабигатрана в плазме (60 нг/мл). АЧТВ >80 с при последнем приеме дабигатрана 10–16 ч назад указывает на высокий риск кровотечения [63]. Еще одним высокочувствительным методом, который позволяет напрямую измерять активность прямых ингибиторов тромбина, является определение экаринового времени, однако этот тест не стандартизирован и не применяется в широкой клинической практике [63]. Определение уровня ингибитора тромбина кровяного сгустка (Hemoclot® Thrombin Inhibitor assay) – точный, чувствительный и надежный анализ, который используется для оценки концентрации в плазме ингибиторов тромбина, в том числе дабигатрана. Данный метод охватывает широкий диапазон концентраций дабигатрана в плазме – до 4000 нМ, что значительно превышает ожидаемую максимальную концентрацию препарата в плазме пациентов (при приеме дабигатрана по 150 мг дважды в день в среднем  $C_{max}$  в плазме через 2 ч после приема составляет 175 нг/мл, а средняя  $C_{trough}$  через 10–16 ч – 91 нг/мл, при его назначении по 110 мг дважды в день – 126 и 65 нг/мл соответственно). На настоящий момент данный метод является предпочтительным для определения концентрации дабигатрана в плазме. Однако этот тест до сих пор недоступен за пределами Европы [65, 71]. Жидкостная tandemная хромато-масс-спектрометрия (LC-MS/MS) позволяет измерять концентрацию дабигатрана в плазме более точно, чем Hemoclot и экариновый тест, является точной при измерении даже низких концентраций дабигатрана в плазме [68]. При приеме ривароксабана отмечается удлинение протромбинового времени, напрямую связанное с концентрацией препарата в крови, однако показатели различаются в зависимости от применяемого тромбопластинового реагента, поэтому мониторинг МНО не пригоден для оценки активности ривароксабана [48, 62]. Ривароксабан также удлиняет АЧТВ, но его влияние на АЧТВ меньше, чем на протромбиновое время. Он не оказывает никакого действия на тромбиновое время. Тесты на анти-Ха-активность также могут использоваться для количественной оценки активности ривароксабана, но они обычно доступны только в специализированных лабораториях [15]. Как и другие доступные антикоагулянты, НОАК могут оказывать влияние на результаты определения ВА, причем не только на скрининговые, но и на подтверждающие тесты [70]. Вопрос о мониторинге ВА и показателей свертывания крови у больных, позитивных по ВА, остается открытым.

Кровотечение – наиболее грозное осложнение терапии любым антикоагулянтом. На настоящий момент отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по лечению кровотечений у пациентов, получающих НОАК. Однако в связи с широким внедрением в практику данной группы препаратов появляется и необходимость в разработке стандартов ведения пациентов при возникновении кровотечения. Имеющиеся рекомендации по лечению кровотечений на фоне использования НОАК основаны на опубликованных пособиях, а также рекомендациях, которые содержатся в инструкциях к препаратам [16, 48, 60, 62, 71]. Период полувыведения у всех НОАК короткий, в связи с чем тактикой выбора при малых или механически контролируемых кровотечениях является прекращение приема препарата. При нормальной почечной и печеночной функции НОАК выводятся из организма в течение нескольких часов после приема последней дозы [60]. Лечение больших и жизнеугрожающих кровотечений представляет

ся сложной задачей. Согласно существующим рекомендациям [16, 48, 71], при больших кровотечениях необходимо прекратить прием НОАК, применить местные кровоостанавливающие средства, выполнить общий анализ крови, коагулограмму, анализы по оценке почечной и печеночной функции. В случае недавнего приема дабигатрана или ривароксабана эффективным является назначение активированного угля [60, 62]. При приеме дабигатрана и ривароксабана можно использовать концентрат протромбинового комплекса или активированный концентрат протромбинового комплекса. При кровотечениях на фоне лечения дабигатраном рекомендуется проведение гемодиализа. Ривароксабан хорошо связывается с белками плазмы, поэтому в данном случае диализ, по всей видимости, будет неэффективен [60].

При необходимости оперативного вмешательства в случае приема НОАК не требуется предоперационное применение («bridge»-терапия) низкомолекулярных гепаринов. Это связано с тем, что НОАК обладают предсказуемой фармакокинетикой, коротким периодом полувыведения, быстрым началом действия после их приема [72]. У пациентов с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин дабигатран следует отменить за 72 ч до большой операции или операции с большим риском кровотечения, за 48 ч до малой операции или операции со стандартным риском кровотечения. При клиренсе креатинина 30–50 мл/мин дабигатран следует отменить за 4–5 дней до большой операции или операции с большим риском кровотечения, за 72 ч до малой операции или операции со стандартным риском кровотечения [16, 73, 74]. При экстренном хирургическом вмешательстве хирург должен взвесить необходимость вмешательства и риск кровотечения при операции. При отсутствии кровотечения не показано профилактическое применение компонентов крови, например протром-

бинового комплекса, для реверсии эффекта ривароксабана. После планового или экстренного хирургического вмешательства терапию ривароксабаном или дабигатраном следует возобновить как можно скорее при отсутствии противопоказаний из-за высокого риска рецидива тромбоза при АФС [59, 75, 76].

Приведенные данные подтверждают необходимость продолжения проспективных исследований применения НОАК при различных локализациях тромбоза у больных АФС. Рутинный мониторинг степени коагуляции (как при лечении варфарином) обычно не требуется, но в особых ситуациях (перед оперативным вмешательством, при передозировке, развитии тромбоза, инсульта или кровотечения) существует необходимость лабораторного контроля при использовании данных препаратов. Он может быть показан и в других ситуациях, таких как почечная недостаточность, проведение кардиоверсии, процедуры абляции, стентирования или при переходе с известных антикоагулянтов (варфарин, гепарин, низкомолекулярные гепарины) на прием НОАК.

#### Прозрачность исследования

*Обзор литературы написан в рамках выполнения научной темы №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях», утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 424 с. [Nasonov EL, editor. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antifosfolipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 424 p.]
2. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. *Consilium medicum*. 2002;(4):408-15 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment principles. *Consilium Medicum*. 2002;(4):408-15 (In Russ.)].
3. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (A Lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
4. Erkan D, Pierangeli SS, editors. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid Antibodies. New York: Springer Science+Business Media; 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-3194-7\_17
5. Asherson RA, Cervera R, Piette J-Ch, Shoenfeld Y, editors. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis. New York: Elsevier; 2002. P. 3-445.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
7. Levine J, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:752-63. doi: 10.1056/NEJMra002974
8. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Раденска СГ и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 1995;(5):41-4 [Alekberova ZS, Reshetnyak TM, Radenska SG, et al. Vasculopathy in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1995;(5):41-4 (In Russ.)].
9. Lie JT. Pathology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, eds. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996. P. 89-104.
10. Austin S, Cohen H. Antiphospholipid syndrome. *Medicine*. 2009;34:472-5. doi: 10.1053/j.mpmed.2006.08.012
11. Середавкина НВ, Решетняк ТМ. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):115-21 [Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A brief review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):115-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-115-121
12. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301 PMID: 22315268
13. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) – Guidelines for General Haematology, Haemostasis and Thrombosis. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154:311-24. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21671894

14. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498-509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20822807
15. Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jun;15(6):331. doi: 10.1007/s11926-013-0331-5. PMID: 23649961
16. Boehringer Ingelheim International GmbH, 21/09/2012. Available from: www.emc.medicines.org.uk
17. Xarelto 10 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics (SPC), EU. Bayer HealthCare AG. Date of first authorisation/renewal of authorisation: 30/09/08. Date of revision 12/2011. Available from: www.emc.medicines.org.uk
18. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011;62:41-57. doi: 10.1146/annurev-med-062209-095159. PMID: 21226611
19. Frost C, Yu Z, Nepal S, et al. Apixaban, an oral direct, factor Xa inhibitor: multiple ascending-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 2:P-M-664.
20. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159:331-9. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.035. PMID: 20211292
21. Patel M; for the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – Once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340-7. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025
22. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):581-92. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x. PMID: 21241354
23. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723. doi: 10.1155/2013/640723. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24455237
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717844
25. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1691-8. PMID: 14643116
26. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):690-8. PMID: 15701910
27. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Cleve Clin J Med*. 2013 Jul;80(7):443-51. doi: 10.3949/ccjm.80a.13025. PMID: 23821689
28. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatranetexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the Re-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-85. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x
29. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24344086
30. NICE technology appraisal guidance 249. Dabigatranetexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. March 2012. Available from: www.nice.org.uk/TA249
31. Approval Drugs by FDA. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs
32. Guidance in development. Pulmonary embolism (acute treatment, VTE prevention) – rivaroxaban [ID569]. Available from: www.nice.org.uk
33. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, et al. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1195-9. doi: 10.3899/jrheum.081194. Epub 2009 May 15. PMID: 19447935
34. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Aug;41(8):924-9. PMID: 12154210
35. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):397-9. doi: 10.1136/ard.2008.096669. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18812393
36. Gage BF. Can we rely on Re-LY? *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1200-2. doi: 10.1056/NEJMe0906886. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717843
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1875-6. doi: 10.1056/NEJMc1007378. PMID: 21047252
38. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al; RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1673-80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60734-0. Epub 2009 May 4. PMID: 19411100
39. Patel MR, Mahaffey KW, Gar J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (and supplementary appendix). *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957
40. NICE technology appraisal guidance 256. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. May 2012. Available from: www.nice.org.uk/TA256
41. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism (and supplementary appendix). *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21128814
42. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21870978
43. Eliquis 2.5 mg film-coated tablets film-coated tablets Summary of Product Characteristics (SPC) last updated on the eMC: 03/12/2012. Available from: www.emc.medicines.org.uk
44. Guidance in development. Stroke and systemic embolism (prevention, non-valvular atrial fibrillation) – apixaban [ID500]. Available from: www.nice.org.uk
45. Reference ID: 3212129. Available from: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda
46. NICE technology appraisal guidance 261. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. July 2012. Available from: www.nice.org.uk/TA 261
47. Guidance in development. Dabigatranetexilate for the treatment of acute venous thromboembolic events (ID108). Available from: www.nice.org.uk
48. Xarelto 20 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics (SPC), EU. Bayer Health Care AG. Last updated on the eMC: 04/ 12/2012. Available from: www.emc.medicines.org.uk
49. EINSTEIN-PE Investigators, Bü ller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22449293

50. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;36(6):594-604. doi: 10.1056/NEJMoa0810773. PMID: 19657123
51. 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(9717):807-15. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5. PMID: 20206776
52. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement (ADVANCE-3). *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa1006885. PMID: 21175312
53. NICE technology appraisal guidance 245. Venous thromboembolism – apixaban (hip and knee surgery). January 2012. Available from: [www.nice.org.uk/TA 245](http://www.nice.org.uk/TA_245)
54. Schulman S, Kearon C, Kakkar, et al; for the Re-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2341-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598. PMID: 19966341
55. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23216615
56. Development status of rivaroxaban, apixabanedoxaban and dabigatran. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
57. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:79-99. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134633. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21819239
58. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):1979-87. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04866.x. PMID: 22827490
59. Buller HR. Once-daily oral rivaroxaban versus placebo in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism, the Einstein-Extension Study. Late Breaking Abstracts LBA-2. 51st ASH Annual Meeting and Exposition; 2009.
60. Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(7):964-75. doi: 10.1177/0091270011409231. Epub 2011 May 24. PMID: 21610202
61. Cohen H, Machin SJ. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? *Lupus.* 2010;19:486-91. doi: 10.1177/0961203310361355. PMID: 20353992
62. Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2012;159(4):427-9. doi: 10.1111/bjh.12052. PMID: 22970737
63. Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatranetexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20352166
64. Pradaxa®. Summary of Product Characteristics, 2011. Boehringer Ingelheim.
65. Liesenfeld KH, Schafer HG, Troconiz IF, et al. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(5):527-37. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02667.x. PMID: 17061960
66. Van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med.* 2012 Apr;125(4):417-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.017. Epub 2012 Feb 3. PMID: 22306274
67. Agarwal MB, Verma S, Mahapatra M, et al. Balancing efficacy and bleeding risk in the prevention of stroke due to atrial fibrillation with newer oral anticoagulants. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012 Sep;28(3):129-43. doi: 10.1007/s12288-012-0167-6. Epub 2012 Jul 28. PMID: 23997448
68. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Nov;69(11):1875-81. doi: 10.1007/s00228-013-1550-4. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23784008
69. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Mar;23(2):138-43. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834f1b0c. PMID: 22227958
70. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA, et al. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(2):144-50. doi: 10.1111/ijlh.12138. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24034808
71. Makris M, Joost J, van Veen JJ, et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haem.* 2012;160:35-46. doi: 10.1111/bjh.12107. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23116425
72. Turpie AGG, Kreutz R, Llau J, et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2012;108:876-86. doi: 10.1160/TH12-03-0209. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23014816
73. Spyropoulos ACD, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120(15):2954-62. doi: 10.1182/blood-2012-06-415943. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22932800
74. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood.* 2012;119(13):3016-23. doi: 10.1182/blood-2011-10-378950. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22302737
75. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:661-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e32832eb8ab. PMID: 19568169

**Ответы на вопросы к лекции  
О.А. Антелавы  
«Полиммиозит/дерматомиозит:  
дифференциальная диагностика»**

(с. 198):

- 1 – Б  
2 – А  
3 – Г  
4 – А  
5 – В  
6 – Д