

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911179-92>

## ВЛИЯНИЕ ВАРФАРИНА, ГЕПАРИНА И НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ (ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА, РИВАРОКСАБАНА, АПИКСАБАНА) НА УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ: V, VII, VIII, IX, XII, WF

Д.Е. Гуляихина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Гуляихина Д.Е. Влияние варфарина, гепарина и новых пероральных прямых антикоагулянтов (дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана) на уровень факторов свертывания: V, VII, VIII, IX, XII, WF // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 79–92. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911179-92>

Поступила: 29.11.2018

Одобрена: 28.01.2018

Принята: 04.03.2019

♦ Гепарин применяют в качестве стандартной начальной терапии у пациентов с острой венозной тромбоэмболией. Обычная клиническая практика в этой ситуации состоит в немедленном начале терапии гепарином и назначении варфарина натрия в течение 24 ч; как правило, введение гепарина прекращается через 5 дней. Пациентам с CF-LVAD (вспомогательными устройствами левого желудочка непрерывного тока) также назначают внутривенную терапию нефракционированным гепарином. Гепарин преимущественно оказывает антикоагулянтное действие, катализируя антитромбин, что приводит к ингибированию факторов II (тромбина), X и в меньшей степени IX, XI и XII.

В течение последних 50 лет варфарин является наиболее широко используемым антикоагулянтным препаратом из группы антагонистов витамина К для лечения пациентов с риском развития артериального и венозного тромбоза. Из-за неблагоприятной фармакокинетики он имеет малое терапевтическое окно, требует частого мониторинга и восприимчив к взаимодействию с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами. Кроме того, эффект варфарина не ограничивается влиянием на гемостаз, он также воздействует на все витамин-К-зависимые белки. Варфарин оказывает антикоагулянтное действие, уменьшая функциональные уровни витамин-К-зависимых факторов II, VII, IX и X. В то же время синтез двух физиологических антикоагулянтов — белков С и S — блокируется. Варфарин конкурирует с витамином К, таким образом нейтрализуя действие этого витамина.

Новые пероральные прямые антикоагулянты: прямой ингибитор тромбина — дабигатран и ингибиторы фактора Ха — ривароксабан и апиксабан — были разработаны как альтернатива варфарину. Они также демонстрируют негемостатические сосудистые эффекты через протеазоактивированные рецепторы (PARs).

♦ **Ключевые слова:** гепарин; варфарин; новые пероральные прямые антикоагулянты (НППА); факторы свертывания V, VII, VIII, IX, XII; фактор фон Виллебранда (VWF).

## THE EFFECT OF WARFARIN, HEPARIN, AND MODERN DIRECTLY ACTING ORAL ANTICOAGULANTS (DABIGATRAN ETEXILATE, RIVAROXABAN, APIXABAN) ON THE LEVEL OF COAGULATION FACTORS: V, VII, VIII, IX, XII, WF

D.E. Gulyaikhina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gulyaikhina DE. The effect of warfarin, heparin, and modern directly acting oral anticoagulants (dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban) on the level of coagulation factors: V, VII, VIII, IX, XII, WF. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(1):79-92. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911179-92>

Received: November 29, 2018

Revised: January 28, 2018

Accepted: March 4, 2019

79

♦ Heparin is common initial therapy administered to subjects with acute venous thromboembolism. Routine clinical practice in this case consists of immediate heparin therapy initiation and administration of warfarin sodium within 24 hours; administration of heparin is usually finished in 5 days. Patients with CF-LVAD (continuous flow left ventricular assist device) are also administered intravenous unfractionated heparin. Heparin mainly serves as anticoagulant via catalyzing antithrombin, which leads to factor II (thrombin), factor X inhibition, with smaller effect on IX, XI, XII.

During the last 50 years warfarin has been the most common anticoagulant from vitamin K antagonists group which is used to treat patients with high risk of developing arterial and venous thrombosis. It has narrow therapeutic window due to unfavorable pharmacokinetics, thus requiring frequent monitoring, and it's affected by interaction with concomitant medications and foods. Apart from this, effect of warfarin is not limited to the influence on hemostasis; it also has impact on all vitamin K-related proteins. Warfarin shows its anticoagulant effect through decreasing functional levels of vitamin K-related factors II, VII, IX and X. Synthesis of two physiologic anticoagulants — C and S proteins — is blocked at the same time. Warfarin competes with vitamin K, thus blocking vitamin K effects.

Modern directly acting oral anticoagulants: direct thrombin inhibitor dabigatran and Xa factor inhibitors — rivaroxaban and apixaban, were developed as an alternative to warfarin. They also show non-hemostatic vascular effects via protease activated receptors (PARs).

♦ **Keywords:** Heparin; Warfarin; directly acting oral anticoagulants (DOAC); coagulation factors V, VII, VIII, IX, XII, von Willebrand factor (VWF).

### Точки приложения антикоагулянтов в коагуляционном каскаде

В 1856 г. Рудольф Вирхов, считающийся основателем современной патологии, обозначил три основных компонента, ответственных за образование эмболов в венозной циркуляции. Эти три элемента, теперь известные как триада Вирхова, можно суммировать как: 1) изменения в составе крови; 2) изменения стенки сосуда и 3) нарушение кровотока. Свертывание представляет собой защитную реакцию после повреждения сосудов для предотвращения кровотечения [7] и может быть запущено с помощью так называемых внутреннего или внешнего пути, которые, хотя и являются упрощенными, по-прежнему полезны в качестве схематических моделей процесса свертывания (рис. 1). Оба пути характеризуются серией ферментативных событий, посредством которых индуцируются компоненты иерархической цепи коагуляционными ферментами (называемыми факторами свертывания), последовательно активируемыми предыдущим фактором в цепи. Хотя этапы инициации различны, оба пути сходятся и приводят к активации протромбина (FII) для образования тромбина (FIIa). Важная особенность этого коагуляционного каскада заключается в том, что он функционирует как биохимический усилитель [8], в котором конечный продукт — тромбин катализирует производство фибрина, образующего сгусток из нитей [9].

Коагуляционные события, приводящие к образованию сгустка крови (тромба), который

прикрепляется к стенке кровеносного сосуда и препятствует току крови, называется тромбозом. Тромбоз может иметь место как в артериях, так и в венах. Атеротромбоз — это термин, обозначающий окклюзию кровеносного сосуда разорванной атеросклеротической бляшкой. Артериальный тромбоз может вызвать инсульт и инфаркт миокарда. В отличие от артериального тромбоза, венозный тромбоз связан с нарушением регуляции коагуляционных белков и проявляется в тромбозе глубоких вен и легочной эмболии [10]. Пероральные антикоагулянтные препараты назначают пациентам для снижения риска и уменьшения случаев артериального и венозного тромбоза, хотя, главным образом, последнего.

Коагуляционный каскад может активироваться как внутренним, так и внешним путем, что в конечном счете приводит к активации тромбина и последующему образованию фибрина. Гепарин ингибирует активность факторов IX, X, XI, XII, тромбина (IIa). Антагонисты витамина К (варфарин) индуцируют гипокоагуляцию посредством ингибирования активации коагуляционных факторов II, VII, IX и X. Прямые пероральные антикоагулянты оказывают антикоагулянтный эффект путем блокирования активности факторов свертывания Xa (ривароксабан и апиксабан) и IIa (дабигатран) [6].

В нормальном процессе свертывания крови факторы II, VII, IX и X должны пройти γ-глутамилкарбоксилирование, чтобы стать функционально активными. Витамин К пре-

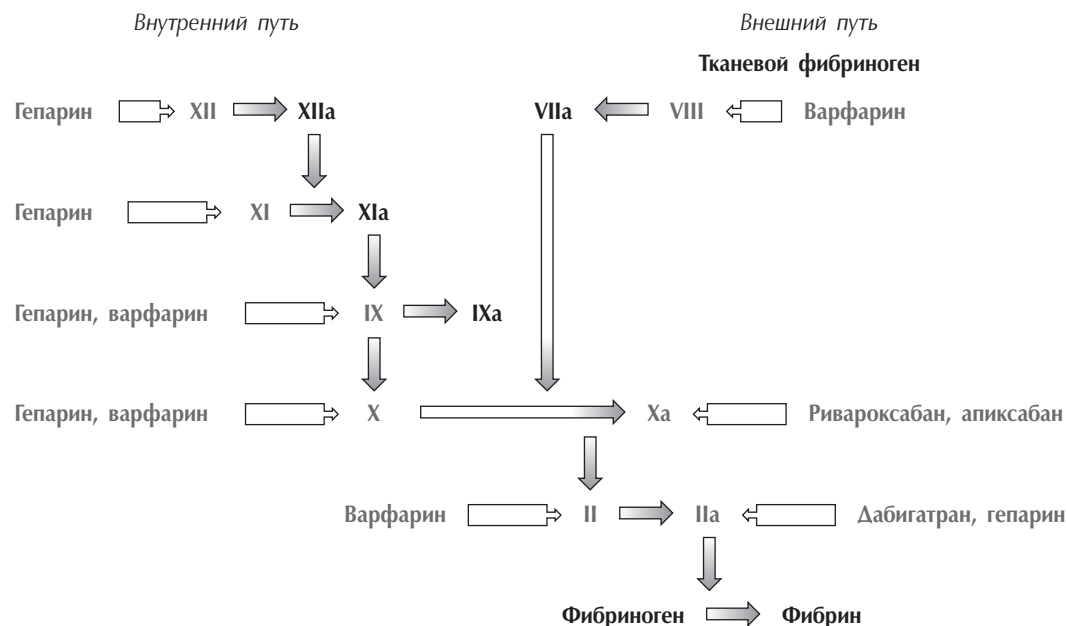


Рис. 1. Воздействие гепарина, варфарина и новых пероральных прямых антикоагулянтов на коагуляцию

Fig. 1. Effects of Heparin, Warfarin, and DOACs on coagulation

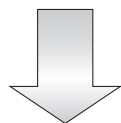
вращается в витамин К-гидрохинон ( $\text{KH}_2$ ), который окисляется глутамилкарбоксилазой для того, чтобы преобразовать глутаматный остаток (Glu) в карбоксиглутаматный (Gla). Эта реакция приводит к образованию витамин-К-эпоксида ( $\text{K} > \text{O}$ ), который преобразуется обратно в витамин К через эпоксид редуктазу витамина К. Варфарин нарушает цикл витамина К, ингибируя эпоксид редуктазу витамина К (VKOR), вызывая уменьшение витамина К и некарбоксилированных, зависящих от витамина К белков. В печени ингибирование варфарина можно обойти через NAD(P) H-хинон редуктазу, которая может превращать витамин К в  $\text{KH}_2$  даже в присутствии варфарина. В экстрапеченочных тканях активность NAD(P) H-хинон редуктазы примерно в 100 раз меньше, что приводит к появлению неактивных витамин-К-зависимых белков в присутствии варфарина. Новые пероральные прямые антикоагулянты (НППА) индуцируют антикоагуляцию путем ингибирования активности FXa и FIIa посредством связывания с участками активации [6].

#### Передозировка антикоагулянтов непрямого действия

Варфарин, синтезированный и зарегистрированный как яд для грызунов в США в 1948 г., быстро получил широкое признание. Достаточно скоро, в 1951 г., варфарин был использован при попытке самоубийства при-

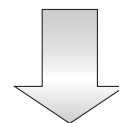
зывником армии США, которому в больнице был назначен витамин К как специфический антидот [4]. Со временем у грызунов развилась устойчивость к варфарину и были получены несколько производных кумарина длительного действия (так называемые суперварфариновые антикоагулянты, такие как бродифакум, дифенадион, хлорофацинон и бромадиолон). В то же время варфарин как непрямой антикоагулянт стали широко применять в клинической практике.

Когда пациент получает варфарин, уровни протромбина и печеночных факторов VII, IX и X в плазме начинают снижаться, что указывает на то, что варфарин подавляет печеночный синтез этих молекул. В то же время синтез двух физиологических антикоагулянтов — белков C и S — блокируется. Варфарин конкурирует с витамином К, таким образом блокируя его действие. Витамин К необходим для карбоксилирования на конечной стадии синтеза вышеуказанных факторов свертывания крови. Через карбоксильную группу факторы свертывания крови связываются с кальцием, а посредством кальция — с фосфолипидами и фактором Ха. Последнее необходимо для превращения протромбина в тромбин. В начале терапии варфарином процесс свертывания не блокируется немедленно, так как существует «запас» циркулирующего протромбина и соответствующих факторов свертывания. Максимальное действие препарата проявляется на 3–5-й день



**Повышенное международное нормализованное отношение**

- ⇒ **Малые кровотечения:** назначение витамина К (2,5–5 мг перорально; при необходимости повторный прием через 24 ч)
- ⇒ **Большие кровотечения:** концентрат протромбинового комплекса плюс назначение витамина К<sub>1</sub> или трансфузии СЗП или иногда рекомбинантный фактор VIIa



**Высокое международное нормализованное отношение (около 3,5)**

- ⇒ **Кровотечения:** трансфузии СЗП (по крайней мере, 800 мл в первый день и 500 мл в последующие дни до нормализации АЧТВ) или внутривенное введение чистого концентрата фактора IX, наряду с временным прекращением приема варфарина и назначением аминокaproновой кислоты

**Рис. 2.** Терапевтические подходы, включающие введение витамина К: СЗП — свежесамороженная плазма, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

**Fig. 2.** Therapeutic approaches involving Vitamin K administration

с начала его назначения и заканчивается через 3–5 дней после прекращения. По аналогии симптомы К-гиповитаминоза развиваются последовательно в зависимости от периода полураспада факторов свертывания крови, начиная со снижения активности VII фактора (период полураспада 4 ч), за которым следует активность факторов IX и X, и, наконец, активность протромбина снижается за 3–4 дня. В том же порядке достигается восстановление уровней прокоагулянтов после компенсации дефицита витамина К [4].

Начальная доза варфарина составляет 5 мг/день, и план назначения дополнительно уточняется в зависимости от международного нормализованного отношения (МНО). Определение генотипа *CYP2C9* и *VKORC1* может способствовать регулированию дозировки варфарина [11]. Геморрагический риск неуклонно повышается с увеличением МНО: при значениях < 2,5 кровоизлияния очень редки, а при значениях от 2,5 до 3,0 случаются редко и обычно минимальны. МНО при приеме варфарина должно в большинстве случаев варьировать от 2 до 3.

Существует несколько подходов в случае повышенного МНО в зависимости от его значений и геморрагического диатеза у пациента. Обычно высокое МНО подразумевает либо аномалию фактора IX (определяется по активированному частичному тромбопластиновому времени — АЧТВ), чувствительность к дефициту факторов свертывания или состояния, predisposing к кровотечениям (например, язвенная болезнь, эрозивный гастрит и т. д.) [12, 13] (рис. 2). В первые дни приема варфарина может развиваться массивный тромбоз, сопровождающийся некрозом кожи и гангреной конечностей. В этом случае протеин С играет решающую роль, поскольку он первый исто-

чается, что потенциально приводит к парадоксальному увеличению протромботического диатеза. Чтобы избежать этого, рекомендуется совместное назначение варфарина с гепарином в начале лечения [14].

Передозировка антагонистов витамина К (ABK), или так называемое «искусственное кумариновое кровотечение», часто встречается в клинической практике и легко трактуется по лабораторным тестам и заявлениям пациента, которые считаются решающими [15, 16].

Когда пациент с коагулопатией неизвестной этиологии попадает в отделение неотложной помощи, необходимо провести дифференциальную диагностику между передозировкой варфарина, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тяжелой целиакией, сопровождающейся мальабсорбцией, витамин-К-дефицитом или контактом с патологическими ингибиторами коагуляции [4]. В дифференциальной диагностике коагулопатии на фоне печеночной недостаточности необходимо учитывать, что болезнь печени может подавлять не только К-зависимые факторы, но и независимый от витамина К фактор V, что упрощает дифференциацию между печеночными и непеченочными формами геморрагического синдрома [4]. В докладе, представленном D.S. Budnitz et al. [17], было подсчитано, что более 36 000 пациентов с варфарин-опосредованными осложнениями поступили в отделения неотложной помощи в Соединенных Штатах в 2006 г.

Поскольку период полураспада варфарина составляет 17 ч, назначение препаратов витамина К (концентрат протромбинового комплекса) и/или переливание свежесамороженной плазмы позволяет корректировать МНО. При назначении витамина К предпочтительно использо-



вать препараты витамина  $K_1$ , а не витамина  $K_3$ . Если у пациента нет активного кровотечения и нет необходимости в срочной коррекции МНО, предпочтительно пероральное назначение витамина  $K_1$  в дозе 1–2 мг или при высоком МНО — в дозе 5 мг. Для лечения массивного, угрожающего жизни кровотечения необходимо вводить витамин  $K_1$  медленно в дозе 10–20 мг не менее 30 минут; после внутривенного введения эффект достигается через 2–4 ч, максимальный эффект наблюдается через 24 ч независимо от способа введения [18, 19]. Показатели коагулограммы должны после терапии полностью нормализоваться. Иногда это занимает недели или месяцы.

Начало синтеза факторов свертывания крови после введения препаратов витамина К происходит в период от 6 до 12 ч, а их нормализация — через 3–5 дней. Вот почему переливание свежезамороженной плазмы или введение концентрата протромбинового комплекса, как источников факторов свертывания крови, больше подходит для urgentных ситуаций. Некоторые авторы отмечают, что в случаях тяжелой коагулопатии следует вводить препарат рекомбинантного фактора VIIa [20]. Терапия при передозировке варфарина должна осуществляться в течение как минимум 15 дней.

#### Частота значительных кровотечений при применении пероральных антикоагулянтов

НППА — дабигатран, ривароксабан, апиксабан — позволили расширить клинический арсенал для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (ФП). Несмотря на то что анализ рандомизированных исследований показывает идентичную или меньшую смертность после значительных кровотечений, связанных с НППА, по сравнению с кровотечениями при приеме варфарина [21, 22], частота попыток купирования действия варфарина в этих исследованиях составляла < 40 % в лучшем случае [22]. Неизвестно, являются ли эти результаты такими же для более высокой частоты попыток нейтрализации варфарина [23]. Целевые антидоты, такие как идаруцизумаб, продемонстрировали невозможность активно нейтрализовывать действие НППА [23, 24], поэтому важно установить использование компонентов крови и результаты лечения пациентов в выборке связанных с НППА кровотечений в преантисдотную эру для полной оценки клинической эффективности этих препаратов [25].

В исследовании RE-LY (рандомизированная оценка долгосрочной антикоагулянтной терапии) сравнивали эффекты дабигатрана с варфарином у пациентов с ФП и предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) [26]. Были сделаны выводы, что по сравнению с варфарином, дабигатран в дозе 110 мг не уступал, а в дозе 150 мг превосходил варфарин в профилактике инсульта или системной эмболии. Другой важной находкой было то, что дабигатран в дозе 110 мг вызывал меньшее количество значительных кровотечений, а при дозе 150 мг регистрировалась аналогичная частота крупных кровотечений по сравнению с варфарином. Анализ подгрупп в исследовании ROCKET AF (исследование ривароксабана — ежедневного перорального прямого ингибитора фактора Ха по сравнению с витамин-К-антагонистами для профилактики инсульта и эмболии при фибрилляции предсердий) показал сходный положительный эффект ривароксабана у пациентов с или без предшествующего инсульта или ТИА [27]. Ривароксабан (20 мг раз в день) был не менее эффективен, чем варфарин в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП. Анализ подгрупп исследования ARISTOTLE (апиксабан для уменьшения инсульта и других тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий) продемонстрировал, что апиксабан по 5 мг два раза в день превосходил варфарин в профилактике инсульта или системной эмболии у пациентов с ФП и предшествующим инсультом [28]. Апиксабан также был ассоциирован со значительно меньшим количеством крупных кровотечений.

Хотя эти исследования означали превосходство НППА при вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП и предшествующим инсультом и ТИА, результаты эффективности и безопасности были неоднозначными, а также неубедительными в нескольких случаях. В то же время не проводилось в прошлом и не проводится в настоящее время сравнительных исследований среди этих НППА. Таким образом, данные по относительной эффективности и безопасности НППА в сопоставлении их друг с другом очень ограничены [5].

С целью получения сравнительных данных по значительным кровотечениям в рутинной практике было осуществлено многоцентровое когортное исследование — BLED-AC (геморрагические осложнения от прямых пероральных антикоагулянтов), что дало возможность определить и сравнить стратегию ведения и исходы при НППА- и варфарин-обусловленных эпизо-

дах значительных кровотечений. Выборка составила 2002 пациента (460 человек принимали НППА, 1542 — варфарин) [25].

Случаи кровотечений, связанных с пероральными антикоагулянтами, были охарактеризованы как (1) пациент, госпитализированный с документированным кровотечением, (2) применение дабигатрана, ривароксабана, апиксабана или варфарина в течение трех дней до эпизода, (3) документированный диагноз фибрилляции или мерцания предсердий и (4) удовлетворение одному из следующих критериев:

- а) снижение гемоглобина на 20 г/л, вовлечение жизненно важного органа (внутричерепное, внутрипозвоночное, внутриглазное, забрюшинное, внутрисуставное, перикардальное или внутримышечное с компартмент-синдромом) или эпизод смертельного кровотечения (в соответствии с критериями Международного общества по тромбозам и гемостазу) [29];
- б) переливание компонентов крови или использование определенного антидота;
- в) случай, приведший к госпитализации [30].

Критерии исключения были представлены биохимической коагулопатией без признаков, симптомов или диагноза кровотечения; кровотечением, которое началось в больнице; введением антикоагулянтов при шунтировании и протезировании сердечного клапана (механический или биопротез) (использование НППА утверждено в этих ситуациях).

Первой целью исследования было определение стратегии лечения, включая использование антидотов и компонентов крови при эпизодах кровотечений, связанных с НППА или варфарином. Были оценены процент использования и дозы витамина К, транексамовой кислоты, свежезамороженной плазмы, эритроцитов, тромбоцитов, концентрата протромбинового комплекса (активированного и неактивированного) и рекомбинантного фактора VIIa.

Внутричерепные кровоизлияния составляли более низкий процент среди значительных кровотечений, связанных с НППА, по сравнению с варфарином, особенно субдуральные гематомы (13,3 % против 19,0 %). Между тем более высокая доля гастроинтестинальных кровотечений наблюдалась в когорте НППА, особенно в нижних отделах ЖКТ (31,1 % против 17,3 %). Самые низкие значения гемоглобина были одинаковы у больных, получавших терапию НППА и варфарином [25].

Пациенты с НППА- и варфарин-ассоциированными крупными кровотечениями

(60,4 и 65,8 % соответственно) получали препараты крови. Эритроцитарные среды были наиболее часто используемым типом продукта при НППА и применялись значительно чаще, чем варфарин. Напротив, частота использования концентрата протромбинового комплекса (40,7 %), витамина К (72,9 %) и свежезамороженной плазмы (17,9 %) была выше у пациентов, получавших варфарин [25].

### Контроль антикоагулянтной терапии в клинической практике

Гепарин оказывает преимущественно антикоагулянтное действие, катализируя антитромбин, что приводит к ингибированию факторов II (тромбина), X и в меньшей степени IX, XI и XII. Гепарин применяют в качестве стандартной начальной терапии у пациентов с острой венозной тромбоэмболией. Обычная клиническая практика в этой ситуации состоит в немедленном начале терапии гепарином и назначении варфарина натрия в течение 24 ч; как правило, введение гепарина прекращается через 5 дней [1]. Варфарин оказывает антикоагулянтное действие, уменьшая функциональные уровни витамин-К-зависимых факторов II, VII, IX и X. Анализ АЧТВ отражает внутренние и общие пути системы коагуляции [31], которое реагирует на снижение уровня или ингибирование факторов II, IX и X и потенциально находится под влиянием как варфарина, так и гепарина [2, 31]. Price et al. обнаружили, что в 42 % парных данных от 539 пациентов высокое значение АЧТВ было относительным антифактором Ха (анти-FXa), а парные данные с высоким АЧТВ, скорее всего, были связаны с МНО  $\geq 1,5$  [32]. Кроме того, Keaton et al. сообщили, что у пациентов, получавших комбинацию гепарина и варфарина, АЧТВ увеличивалось на 16 секунд на каждую единицу увеличения МНО [33].

Ривароксабан является прямым, независимым от антитромбина и перорально активным ингибитором фактора Ха, который ингибирует не только свободный фактор Ха, но и протромбиназный комплекс и связанный с тромбом фактор Ха; утвержден Европейским медицинским агентством (EMA) и управлением продуктов питания и лекарств (FDA) для профилактики тромбоэмболии при тотальной замене тазобедренного или коленного сустава и для предотвращения инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Лечение острого тромбоза глубоких вен выступает дополнительным показанием, одобренным EMA [34].

Проведено несколько исследований, показывающих, какой лабораторный анализ может быть использован для мониторинга пациентов на ривароксабана [35–37].

Общие коагуляционные тесты демонстрируют изменчивые эффекты при различных концентрациях ривароксабана. Целью исследования Н. Mani et al. являлась количественная оценка эффектов *ex vivo* малой дозы ривароксабана (10 мг в день) в скрининговых тестах на тромбофилию и активность факторов свертывания (II, V, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII; уровней протеинов С и S; волчаночных антикоагулянтов; антикардиолипидных IgG и IgM; D-димера, антител к гепарин-тромбоцитарному фактору 4 (HPF4) и скрининговых тестов на болезнь фон Виллебранда) с учетом времени назначения и возможных помех [38]. Через два часа после приема ривароксабана активность факторов свертывания крови была снижена в различной степени, за исключением фактора XIII. Разбавление образцов плазмы привело к нейтрализации этих помех. Ривароксабан не оказал эффекта на тест активности хромогенного протеина С. Был сделан вывод, что иммунологические анализы не подвергаются воздействию ривароксабана, тогда как хромогенные анализы могут быть использованы, когда они не зависят от фактора Ха [38].

Основной целью исследования, проведенного J. Douxfils et al. [34], был поиск коагуляционных тестов, которые могли бы быть использованы для измерения фармакодинамических эффектов ривароксабана. Были даны лабораторные рекомендации для точного определения концентрации препарата в плазме у пациентов, получавших ривароксабан, а также правильной интерпретации рутинных лабораторных анализов в присутствии ривароксабана.

Протромбиновое время (ПВ) обычно применяется для оценки терапии АВК при помощи МНО и международного индекса чувствительности (ISI), специфичного для каждого реагента. Тем не менее МНО и ISI в оценке АВК не могут использоваться для ривароксабана. Авторы предложили для этих целей специфический ISI ривароксабана, показывающий уменьшение коэффициента вариации между отклонениями кривых разведения и соотношением тромбопластиновых реагентов. Однако этот метод требует дальнейших исследований и стандартизации [39]. Как установлено в предыдущих исследованиях [40, 41], АЧТВ показывает зависимость от концентрации удлинение

времени свертывания. Это соотношение является нелинейным: аффинность снижается при более высоких концентрациях ривароксабана. В исследовании Douxfils et al. [34] было показано, что хромогенные анти-Ха-анализы и в меньшей степени ПВ представляют собой наиболее ценные тесты для измерения фармакодинамических эффектов ривароксабана на гемостаз в рутинной практике, поэтому рекомендуется выполнять калиброванное ПВ как скрининг-тест, и, если значение превышает конкретные границы, должны выполняться калиброванные антифактор-Ха-хромогенные анализы. Ривароксабан также влияет на обычные тесты по определению коагуляции, такие как уровень факторов свертывания (XII, XI, IX, VIII, VII, V, X, II), протеины С и S, антитромбин, резистентность активированного протеина С, а также на определение волчаночного антикоагулянта в зависимости как от реагента, так и от используемого метода. Стандартизация времени между последним приемом препарата и забором образцов имеет первостепенное значение для правильной интерпретации результатов, поэтому обязательна.

## Обсуждение

Первоначально все пациенты с имплантированными CF-LVADs (вспомогательные устройства левого желудочка непрерывного тока) получали антикоагулянтную и двойную антитромбоцитарную терапию с внутривенным гепариновым мостиком сразу после имплантации. Однако высокая частота кровотечений и наблюдение, что все пациенты в исследованиях с CF-LVADs имели приобретенную болезнь фон Виллебранда [42], привели к изменению единого антитромбоцитарного протокола [43]. Slaughter et al. [44] сообщили в 2010 г., что риск тромбоза устройства у пациентов с HeartMate II LVAD был аналогичен с или без гепаринового мостика, но из-за увеличения числа тромбозов устройств начиная с 2013 г. вопросы об антикоагуляции в целом и гепариновом мостике в частности были подняты вновь.

В связи с сообщениями о высоком уровне несоответствия между АЧТВ и анти-FXa у пациентов со вспомогательными устройствами левого желудочка непрерывного тока в исследовании S. Adatya, R. Sunny [2] предпринимались попытки определения биохимической основы несоответствия путем одновременного измерения факторов свертывания с АЧТВ и анти-FXa. Все пациенты, включенные в исследование, нахо-



дились на антикоагулянтной терапии варфарином на момент начала исследования. Варфарин назначали для поддержания терапевтического уровня МНО, который обычно составлял 2–3. Этим пациентам были имплантированы CF-LVADs и назначена внутривенная терапия нефракционированными гепаринами (НФГ). Мониторинг НФГ был основан на определении анти-FXa. АЧТВ, МНО, лактатдегидрогеназа (LDH) и факторы свертывания II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII были измерены одновременно с анти-FXa. Несоответствие уровней анти-FXa и АЧТВ составило 74,7 % (568/760 образцов от 62 пациентов). В образцах, в которых одновременно измеряли коагуляционные факторы, несоответствие составило 66 % (49/74 образцов от 52 пациентов). У пациентов с МНО  $\leq 1,0$  уровень несоответствия оказался 31,8 % против 82,7 % при МНО  $> 1,8$ . Не было обнаружено различий в уровне несоответствия между образцами с низким и нормальным уровнями витамин-К-зависимых факторов свертывания (65,9 % против 64,7 %,  $p = 0,99$ ). Низкий уровень фактора XII был обнаружен в 15 % образцов; из них в 90,9 % случаев зафиксировано несоответствие между анти-FXa и АЧТВ. Низкий уровень фактора V был зарегистрирован в 8,2 % образцов, и во всех образцах отмечалось несоответствие. Фактор VIII был повышен в 97 % образцов; 65,7 % были дисконкордантны.

После одобрения НППА для клинического применения появилась альтернатива АВК или гепаринотерапии. В недавних клинических испытаниях были исследованы профили эффективности и безопасности НППА в сравнении с терапией АВК. Результаты этих сравнительных испытаний кратко описаны ниже.

### 1. Дабигатран

Клинические исследования RE-LY и RE-COVER продемонстрировали не меньшую эффективность дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и острой венозной тромбоэмболией соответственно [45, 46]. Кроме того, клиническое исследование RE-MODEL показало не меньшую эффективность дабигатрана по сравнению с эноксапаринном в отношении предотвращения венозной тромбоэмболии после операции по тотальной замене коленного сустава [6]. Таким образом, можно говорить о сопоставимой эффективности дабигатрана по сравнению с терапией АВК, который представляется подходящей альтернативой АВК для лечения пациентов с повышенным риском тромбозов.

### 2. Ривароксабан

Благодаря предсказуемым фармакокинетическому и фармакодинамическому профилям ривароксабана его мониторинг обычно не рекомендуется [34]. Тем не менее это утверждение еще обсуждается [47]. Как подчеркивают различные авторы, пациенты в клинических исследованиях были тщательно отобраны, исключены лица с предполагаемым плохим ответом, почечной недостаточностью и/или повышенным риском кровотечения. Однако кровотечения и другие побочные эффекты отмечались в значительном количестве [48].

Клиническое наблюдение рекомендуется на протяжении всего периода лечения у нескольких подгрупп пациентов [34]. Так, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина — 30 мл/мин) уровень ривароксабана в плазме может быть значительно повышен, что может привести к незначительному повышению риска кровотечения [49]. Ривароксабан не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина 15 мл/мин, и он должен использоваться с «осторожностью» у пациентов с клиренсом креатинина от 15 до 29 мл/мин. Кроме того, ривароксабан частично метаболизируется CYP3A4, что приводит к клинически значимым лекарственным взаимодействиям [34]. Более того, его следует применять с осторожностью у пациентов с циррозом (В по классификации Чайлда – Пью) и печеночной недостаточностью, и он противопоказан пациентам с заболеваниями печени, ассоциированными с коагулопатией [34], поэтому биологический мониторинг следует осуществлять в таких острых ситуациях, как повторяющиеся тромбозы, кровотечения, перед экстренной операцией, при необходимости шунтирования и при наличии по меньшей мере двух факторов риска из следующих: лекарственное взаимодействие, умеренная почечная недостаточность и умеренная печеночная недостаточность. Мониторинг также может быть полезен у детей, беременных или у пациентов с чрезмерной массой тела, хотя нет соответствующих данных об уровнях препарата в примерных терапевтических и вредных диапазонах [48].

### 3. Аписабан

Клинические исследования ARISTOTLE и ADVANCE продемонстрировали не меньшую эффективность аписабана по сравнению с АВК и гепарином у пациентов с ФП и у пациентов после замены тазобедренного сустава соответственно [28, 50]. Подобно дабигатрану



и ривароксабану, аписабан не показал различий по сравнению с терапией АВК по риску значительных кровотечений. Эти клинические исследования не доказали превосходства НППА над АВК, поставив под сомнение, должны ли НППА заменить АВК в качестве стандартной терапии. Метаанализ, в котором сравнивали НППА и АВК, предоставил дополнительные аргументы в пользу превосходства НППА по сравнению с терапией АВК в отношении крупных кровотечений [51]. Однако вызывает беспокойство интерпретация этих результатов и необходимо большее количество исследований.

### Значение отдельных факторов свертывания

#### Фактор V

Фактор V синтезируется печенью и участвует в коагуляционном каскаде как по внутреннему, так и по внешнему пути. Фактор Va в совокупности с фактором Ха образует протромбиназный комплекс, что приводит к образованию фибриновых сгустков. АЧТВ удлиняется, если уровень фактора V составляет меньше 45 % [52]. Возможно, что даже незначительное снижение уровня фактора V может влиять на уровень АЧТВ при терапии НФГ.

#### Фактор VII

Дефицит фактора VII является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным коагуляционным нарушением (1 из 500 000), обычно клинически гетерогенен и варьирует по степени тяжести от летального до легкого или даже бессимптомного. У некоторых пациентов кровотечения не наблюдаются, несмотря на очень низкую активность фактора VII, тогда как у других с подобным уровнем возникают частые кровотечения. У пациентов с тяжелым дефицитом фактора VII отмечаются обширный гемартроз и кровотечения в желудочно-кишечном тракте.

В оригинальной статье M. Dobran et al. [53] обсуждается роль дефицита факторов свертывания в возникновении спонтанной хронической субдуральной гематомы в молодом возрасте (< 65 лет) без анамнеза травмы головы, злоупотребления алкоголем или предшествующей антикоагулянтной терапии. Всем пациентам в предоперационном периоде определяли рутинные показатели коагуляции (МНО, ПТВ, ПВ, фибриноген, тромбоциты) и проводили полный скрининг неизвестного дефицита факторов свертывания в послеоперационном периоде (VII, VIII, XIII, фактор Виллебранда и ристоцетиновый кофактор).

У всех пациентов отмечались нормальные предоперационные стандартные показатели коагуляции. Уровень фактора VII (FVII) был аномальным у 6 из 16 пациентов, и у одного пациента был изменен фактор Виллебранда. В этом исследовании 4 пациента из 16 (25 %) имели рецидив гематомы; принимая во внимание ограниченный размер выборки, удивительно, что все рецидивы произошли у пациентов с дефицитом фактора VII.

#### Фактор VIII

Фактор VIII, который участвует во внутреннем пути коагуляционного каскада, циркулирует в плазме в комплексе с фактором фон Виллебранда (VWF) и активируется во время повреждения эндотелия. Повышенный фактор VIII является фактором риска венозного и артериального тромбоза [2]. Хотя VWF защищает фактор VIII от протеолитического расщепления, повышенный VWF не всегда ответствен за высокий уровень фактора VIII. Фактор VIII представляет собой острофазовый реагент, и его устойчивое повышение может возникать в многочисленных состояниях, включая сердечную недостаточность и внутрисосудистый гемолиз, что приводит к укорочению АЧТВ при назначении НФГ в терапевтической дозе, недооценке антикоагулянтного эффекта НФГ и чрезмерной антикоагуляции [2].

#### Фактор фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда (VWF) — комплексный плазменный белок, выполняющий несколько функций, которые в целом способствуют образованию тромбоцитарного тромба в очаге повреждения для предотвращения кровопотери [54]. VWF обеспечивает гемостаз путем прикрепления тромбоцитов к участкам повреждения сосудов (функция первичного гемостаза), а также связывается с фактором VIII (FVIII), тем самым защищая FVIII от распада и доставляя его к участкам повреждения сосудов (облегчает вторичный гемостаз). VWF связывается с тромбоцитами через несколько рецепторов, в первую очередь с гликопротеином Ib (GPIb), а также с GPIIb/IIIa. VWF также связывается с компонентами субэндотелиальной матрицы, прежде всего с коллагеном, и таким образом облегчает прикрепление тромбоцитов к поврежденному эндотелию путем образования адгезивного мостика. Специфическая структура VWF в отношении его размера и построения мультимеров имеет особое значение, поскольку более крупные молекулы VWF спо-

способствуют лучшему прикреплению тромбоцитов и, следовательно, образованию тромбов и предотвращению кровотечений. Хорошо известно, что дефицит VWF вызывает геморрагические расстройства, которые различаются по степени тяжести в зависимости от степени дефицита и специфических характеристик молекулы и могут иметь признаки как первичных, так и вторичных гемостатических дефектов [54].

### Фактор XII

Коагуляционный фактор XII представляет собой зимоген, который преобразуется аутоактивацией при контакте с заряженными поверхностями сериновой протеазы фактора XIIa и участвует в коагуляционном каскаде по внутреннему пути. Фактор XII необходим для образования фибрина *in vitro*. Однако у пациентов с дефицитом фактора XII не наблюдаются клинически значимые кровотечения, несмотря на удлинение АЧТВ [55]. Фактически некоторые исследования подтверждают положение о связи между дефицитом фактора XII и повышенным риском тромбоза, возможно, из-за роли фактора XII в фибринолизе [2]. Однако точное значение дефицита фактора XII при артериальной и венозной окклюзионной болезни все еще неизвестно. Если АЧТВ используется в качестве целевого показателя мониторинга вместо анти-FXa, вызванное дефицитом фактора XII удлинение АЧТВ у таких пациентов может привести к назначению неоправданно низкой дозы гепарина [2].

### Выводы

На протяжении свыше 60 лет использования терапии АВК стало возможным выявить как краткосрочные, так и долгосрочные эффекты у пациентов. К недостаткам АВК относятся узкое терапевтическое окно и поэтому, опосредованно, безопасность и эффективность. Следовательно, терапия АВК требует регулярного мониторинга путем измерения МНО. Кроме того, фармакокинетика и фармакодинамика непредсказуемы по причине взаимодействия с лекарственными препаратами, существования механизмов, зависящих от цитохрома P450 и потребления витамина К с пищей. Все кумариновые АВК, к которым относится и варфарин, характеризуются медленным началом действия — от двух до семи дней для эффективного индуцирования антикоагуляции [3], поэтому терапия АВК требует на начальном этапе совместного назначения и дру-

гих антикоагулянтов, таких как гепарин. Более того, недавно было показано, что у пациентов, получающих лечение АВК, отмечаются и негемостатические побочные эффекты. Один из этих побочных эффектов — сосудистая кальцификация, индуцированная АВК. Сосудистая кальцификация связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [3].

НППА были разработаны для того, чтобы обойти недостатки терапии АВК без негативного воздействия на профили безопасности. Первоначально производители НППА заявляли, что основное преимущество НППА заключается в том, что они не требуют рутинных коагуляционных тестов (как это необходимо для варфарина) или измерения концентрации циркулирующих препаратов. Однако данные исследования RE-LY показали, что регулирование дозировки дабигатрана на основе измерений плазменной концентрации препарата может снизить частоту значительных кровотечений на 30–40 % по сравнению с хорошо контролируемым варфарином [56]. Кроме того, мониторинг плазменной концентрации дабигатрана создает предпосылки к улучшению профилей безопасности и эффективности по сравнению с фиксированной дозировкой [3]. Терапевтический мониторинг препаратов НППА поддерживается популяционными исследованиями, которые продемонстрировали широкий диапазон плазменных концентраций дабигатрана у разных групп пациентов и в разные моменты времени, хотя концентрация препарата оставалась в пределах предполагаемого терапевтического диапазона [3]. Различия в плазменной концентрации объясняются лекарственным взаимодействием, различной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и клиренсом в печени и почках [57]. Эти проблемы ставят вопрос о том, следует ли регулярно контролировать терапию НППА.

При использовании пероральных антикоагулянтов, как АВК, так и НППА, возникает необходимость в нейтрализации препаратов и проведении коагуляционных тестов для контроля точной степени антикоагуляции. Это важно при возникновении кровотечений и при определении допуска к хирургическим процедурам или противодействию передозировке. Потребность в антидотах подтверждают факты кровотечений, связанных с варфарином, в которых 50 % пациентов умирают в течение 90 дней, в основном из-за внутричерепного кровоизлияния [3]. В случае варфарина в алгоритмах по терапии чрезмерной гипокоагуляции хорошо прописаны эффективный анти-

дот (концентрат протромбинового комплекса) и чувствительный коагуляционный тест (МНО) для мониторинга гемостаза. Витамин К может противодействовать эффекту АВК через NAD(P) H-зависимую хиноновую редуктазу, точно идентифицировать которую не удастся. Первоначально антидоты для НППА отсутствовали, но в настоящее время разработаны (идаруцизумаб для дабигатрана, аднексанет и PER977 для фактора Ха) [58]. Идаруцизумаб был создан для инактивации дабигатрана, он связывается с дабигатраном с аффинностью в 350 раз выше, чем тромбин. Недавно в клиническом исследовании RE-VERSE AD были изучены возможности и безопасность идаруцизумаба в качестве антидота и продемонстрирована полная нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана в течение нескольких минут. При этом основным ограничением в исследовании RE-VERSE AD было отсутствие контрольной группы [59].

Следует отметить, что все НППА частично выводятся из организма почками (80, 65 и 25 % для дабигатрана, ривароксабана и апиксабана соответственно) и поэтому непригодны для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Напротив, варфарин метаболизируется преимущественно в печени и является, таким образом, лучшим вариантом антикоагулянта у этой категории пациентов.

У пациентов, получающих сопутствующую терапию гепарином и варфарином, АЧТВ отражает комбинированные эффекты обоих препаратов. Из-за заметного влияния варфарина на АЧТВ снижение дозы гепарина в ответ на высокое АЧТВ часто обуславливает субтерапевтический уровень гепарина в плазме.

Исследование S. Adatya et al. [2] показало значительное влияние варфарина на АЧТВ с увеличением на 51,2 секунды для каждого увеличения МНО на одну единицу и повышение степени несоответствия АЧТВ/анти-FXa при возрастании значения МНО. Однако низкий уровень витамин-К-зависимых факторов (индуцированный варфарином), по-видимому, не является единственным объяснением дискордантности АЧТВ/анти-FXa.

В дополнение к эффектам варфарина на АЧТВ влияние других факторов, таких как низкие уровни факторов XII или V, может способствовать несоответствию между значениями АЧТВ и анти-FXa. Уровни факторов свертывания могут помочь для индивидуального уточнения антикоагулянтной терапии, несмотря на наличие терапии НФГ у пациентов с имплантиро-

ванными вспомогательными устройствами левого желудочка непрерывного тока (CF-LVAD). Вероятно, необходимо ввести в практику и рекомендации — измерять как АЧТВ, так и анти-FXa и, при наличии несоответствия, оценивать факторы, которые могут влиять на гемостаз и антикоагулянтные целевые показатели, для снижения риска кровотечений и тромбоза.

## Литература

1. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1990;322:1260-1264. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005033221802>.
2. Adatya S, Sunny R, Fitzpatrick MJ, et al. Coagulation factor abnormalities related to discordance between anti-factor Xa and activated partial thromboplastin time in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(11):1311-1320. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.010>.
3. van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538-57. <https://doi.org/10.3390/nu7115479>.
4. Wojciechowski VV, Calina D, Tsarouhas K, et al. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective. *Daru*. 2017;25(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40199-017-0175-z>.
5. Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, et al. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS One*. 2013;8(10):e77694. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077694>.
6. van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538-57. <https://doi.org/10.3390/nu7115479>.
7. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost*. 1999;82:165-174. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615780>.
8. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498-499. <https://doi.org/10.1038/202498a0>.
9. Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med*. 2006;203:493-495. <https://doi.org/10.1084/jem.20060217>.
10. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet*. 1999;353:1167-1173. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)10266-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10266-0).
11. Saffian SM, Duffull SB, Roberts RL, et al. Influence of Genotype on Warfarin Maintenance Dose Predictions Pro-



- duced Using a Bayesian Dose Individualization Tool. *Ther Drug Monit.* 2016;38:677-83. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000347>.
12. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al.; American College of Chest P. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e44S-88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>.
13. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al.; American College of Chest P. Evidence based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e152S-84S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2295>.
14. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced overanticoagulation Annotation. *Br J Haematol.* 2001;114:271-80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02908.x>.
15. Wojciechowski VV, Calina D, Tsarouhas K, et al. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2017;25:10. <https://doi.org/10.1186/s40199-017-0175-z>.
16. Wojciechowski et al. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017) 25:10 Page 9 of 10. <https://doi.org/10.1002/ajh.20784>.
17. Kruse JA, Carlson RW. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. *Ann Emerg Med.* 1992;21:331-6. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80900-x](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80900-x).
18. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002-12. <https://doi.org/10.1056/nejmsa1103053>.
19. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K<sub>1</sub>) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2003;163:2469-73. <https://doi.org/10.1016/j.accreview.2003.12.021>.
20. Makris M, Van Veen JJ. Three- or four-factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood Transfus.* 2011;9:117-9. <https://doi.org/10.2450/2011.0017-11>.
21. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al.; British Committee for Standards in Haematology BTTF. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126:11-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x>.
22. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2141-2147. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.549>.
23. Majeed A, Hwang H-G, Brueckmann M, et al. Management and outcomes of major bleeding on dabigatran or warfarin. *Blood.* 2013;128(21):2325-2332. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010280>.
24. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1247-1257. <https://doi.org/10.1160/TH14-11-0954>.
25. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during rivaroxaban therapy in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014;124(6):955-962. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577>.
26. Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, et al.; Bleeding Effectuated by Direct Oral Anticoagulants (BLED-AC) Study Group. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest.* 2017;152(1):81-91. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.009>.
27. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:1157-1163. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70274-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70274-X).
28. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11:315-322. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X).
29. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:503-511. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70092-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70092-3).
30. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
31. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ.* 2013;185(2):E121-E127. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121218>.
32. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy.* 2012;32:546-58. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2011.01049.x>.
33. Price EA, Jin J, Nguyen HM, et al. Discordant aPTT and anti-Xa values and outcomes in hospitalized patients



- treated with intravenous unfractionated heparin. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47:151-8. <https://doi.org/10.1345/aph.1R635>.
34. Kearon C, Johnston M, Moffat K, et al. Effect of warfarin on activated partial thromboplastin time in patients receiving heparin. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1140-3. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.10.1140>.
  35. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res*. 2012;130(6):956-66. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.004>.
  36. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010;104:1263-71. <https://doi.org/10.1160/TH10-05-0328>.
  37. Hillarp A, Baghaei F, Blixter IF, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2010;9:133-9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04098.x>.
  38. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;103:815-25. <https://doi.org/10.1160/TH09-03-0176>.
  39. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):127-36. <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0228>.
  40. Harenberg J, Marx S, Kramer R, et al. Determination of an international sensitivity index of thromboplastin reagents using a WHO thromboplastin as calibrator for plasma spiked with rivaroxaban. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:637-41. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328328349f1d6>.
  41. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*. 2012;129:492-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.06.031>.
  42. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit*. 2010;32:673-9. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e328181f2f264>.
  43. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1207-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.016>.
  44. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:157-87. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.013>.
  45. Slaughter MS, Naka Y, John R, et al. Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to longterm warfarin therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:616-24. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.02.003>.
  46. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.; RE-COVER Study Group Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>.
  47. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al.; RE-LY Investigators. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1053-61. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft111>.
  48. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against J Thromb Haemost*. 2010;8:627-30. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03759.x>.
  49. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*. 2012;107. <https://doi.org/10.1160/TH12-03-0130>.
  50. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:703-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x>.
  51. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. ADVANCE-3 Investigators Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363:2487-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006885>.
  52. Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968-1975. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>.
  53. Burns ER, Goldberg SN, Wenz B. Paradoxical effect of multiple mild coagulation factor deficiencies on the prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol*. 1993;100:94-8. <https://doi.org/10.1093/ajcp/100.2.94>.
  54. Dobran M, Iacoangeli M, Scortichini AR, et al. Spontaneous chronic subdural hematoma in young adult: the role of missing coagulation factors. *G Chir*. 2017;38(2):66-70. <https://doi.org/10.11138/gchir/2017.38.2.066>.
  55. Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, et al. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2017;27:147. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.147.12248>.
  56. Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012;120:4296-303. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-292094>.

57. Cohen D. Dabigatran: How the drug company withheld important analyses. *BMJ*. 2014;349. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4670>.
58. Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: A renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:756-765. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381233>.
59. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants: Current Status and Future Potential. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1736-1745. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303402>.
60. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>.

♦ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Дарья Евгеньевна Гуляихина / *Darya Gulyaikhina*

Тел. / Tel. +7(921)4036632

E-mail: gde81@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5208-669X>