

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России*

В статье представлены данные современной литературы о механизме действия и особенностях клинического использования антикоагулянтов.

Ключевые слова: антикоагулянты, клиническая практика, обзор.

ANTICOAGULANTS IN MEDICAL PRACTICE: LITERATURE REVIEW

A.D. Vinogradova, A.S. Malygin, M.A. Demidova

Tver State Medical University

The article presents the current literature on the mechanism of action and particular qualities of the clinical use of anticoagulants.

Key words: anticoagulants, clinical practice, review.

Антикоагулянты – это фармакотерапевтическая группа лекарственных средств (ЛС), влияющих на гемостаз и используемых для предотвращения и лечения артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий. Гиперкоагуляция отмечается при различных патологических состояниях, в связи с чем антикоагулянты широко используют в различных клинических областях – кардиологии, флебологии, сердечно-сосудистой хирургии, дерматологии, урологии, челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, пульмонологии. Интерес к антикоагулянтам повысился на фоне распространения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, при которой наряду с респираторными нарушениями развивается отчетливая коагулопатия. Показано, что коагулопатия, связанная с COVID-19, характеризуется увеличением уровня D-димера, гиперфибриногенемией, тромбоцитопенией, повышенной частотой тромбоэмболий, а также возможностью развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1–6], на этом основании в комплексную терапию COVID-19 включают средства с антикоагулянтной активностью [7, 8].

В клинической практике используют большое число антикоагулянтов с различными механизмами действия. Современная классификация антикоагулянтов включает следующие подгруппы:

- 1) антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К) – варфарин (варфарекс, варфалан);
- 2) антикоагулянты прямого действия:
 - гепарин и его производные:
 - нефракционированный – гепарин натрия, гепарин кальция;
 - фракционированный (низкомолекулярный) – эноксапарин натрия (клексан, анфибра, квадрапарин, эниксум, кленикс), надропарин кальция (фраксипарин, фраксипарин форте), далтепарин натрия

(фрагмин, дальтеп), парнапарин натрия (флюксум);

- синтетические аналоги пентасахаридного фрагмента гепарина – фондапаринукс натрия (арикстра);
- производные гепарина (гепариноиды) – сулодексид (ангиофлюкс, вессел Дуэ Ф);
- гирудины:
 - нативный – порошок пиявки медицинской (пиявит); пиявка медицинская (*Hirudo medicinalis*);
 - рекомбинантные – бивалирудин (бивалирудин Дж);
- прямые пероральные антикоагулянты:
 - ингибиторы тромбина прямые – дабигатрана этексилат (прадакса);
 - ингибиторы фактора Ха прямые – ривароксабан (ксарелто), апиксабан (эликвис).

Первыми антикоагулянтами были препараты непрямого действия (АНД), в связи с чем они получили название «традиционные» [9]. Механизм их действия основан на антагонизме с витамином К и нарушении синтеза в печени зависимых от этого витамина факторов свертывания крови – фактора II (протромбин), факторов VII, IX и X, а также протеина С и кофактора протеина S. В настоящее время антикоагулянты этой группы эффективно используют для длительной профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий. Основным АНД является варфарин. Этот препарат достаточно часто применяют в клинической практике, несмотря на небольшую широту терапевтического действия и необходимость тщательного подбора доз с учетом индивидуальных особенностей пациентов, лекарственных взаимодействий и данных терапевтического мониторинга антикоагулянтного эффекта с оценкой МНО (международного нормализованного отношения) [10]. Известно, что применение варфарина значительно снижает риски

возникновения инсульта, как инвалидизирующего, так и фатального, а также летальность пациентов от неклапанной фибрилляции предсердий. Выявлено, что использование данного антикоагулянта связано с меньшим риском развития геморрагий у пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом по сравнению с ривароксабаном [11]. Фармакоэкономическим преимуществом варфарина является его невысокая стоимость по сравнению с другими пероральными препаратами. На сегодняшний момент нет убедительных доказательств, что варфарин менее эффективен, чем новые пероральные антикоагулянты [12], однако по сравнению с ними чаще вызывает кровотечения [13]. При тяжелых кровотечениях, ассоциированных с варфарином, используют витамин К, свежзамороженную плазму и концентраты протромбинового комплекса. Переносимость варфарина зависит от генетических особенностей. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9 (аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3) имеют повышенную чувствительность к варфарину и более высокий риск развития кровотечений, о чем имеется предупреждение в официальной инструкции по медицинскому применению препарата. Предполагается, что рациональным подходом к оптимизации использования варфарина могут быть алгоритмы его дозирования с учетом генотипа [14].

Наиболее обширной и разнородной по механизмам действия группой являются антикоагулянты прямого действия (АПД). Из АПД в клинической практике используют гепарины, препараты гирудина и прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК).

Гепарин представляет собой сульфатированный гликозаминогликан, синтезируемый лаброцитами и концентрирующийся в них по большей части в печени, легких, слизистой оболочке кишечника. Основным путем введения гепарина парентеральный (внутривенно, подкожно), кроме того, его используют наружно в виде мазей и гелей. При применении гепарина в лечебных дозах необходимо определять АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время (целевое значение в 1,5–2,0 раза выше референсного) или время свертывания крови (в 2,5–3,0 раза выше контрольных значений). При подкожном введении гепарина в низких профилактических дозах контролировать АЧТВ не обязательно. Современным методом терапевтического мониторинга при применении гепаринов (в том числе и низкомолекулярных) является определение уровня анти-Ха, однако этот метод является более дорогостоящим и не всегда доступным [15]. Учитывая возможность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, гепарин отменяют при тяжелой форме тромбоцитопении и снижении уровня тромбоцитов в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Для устранения обширных кровотечений, связанных с введением гепарина, используют протамин сульфат. Кроме антикоагулянтного и антитромботического действия, гепарин имеет и другие эффекты (противовоспалительный, противовирусный, противоопухолевый,

антиметастатический и др.). Выявлены высокоаффинные взаимодействия гепарина с различными протеазами, ингибиторами протеаз, хемокинами, цитокинами, факторами роста и др., поэтому даже спустя более 100 лет после его открытия во всем мире по-прежнему проводят клинические исследования гепаринов [16]. Современными препаратами гепарина являются синтетические аналоги пентасакхаридного фрагмента (фондапаринукс) и низкомолекулярные (фракционированные) гепарины (НМГ).

Низкомолекулярные гепарины являются фрагментами биологического гепарина, поэтому обладают сходными свойствами и показаниями для применения, но менее выраженными побочными эффектами и более удобным режимом использования. Препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми. Они отличаются по молекулярной массе (в среднем 4000–7000 дальтон), могут иметь различия в анти-Ха и анти-IIa активности, фармакокинетике и режиму дозирования. Активность НМГ указывают в международных единицах (МЕ) анти-Ха активности (антитромботическая активность) или в МЕ АЧТВ (анти-IIa активность, антисвертывающая активность). Гепарины используют для профилактики венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, гемодиализе и у пациентов, находящихся на длительном постельном режиме, с лечебной целью – при остром коронарном синдроме (ОКС) и тромбозе глубоких вен (ТГВ). Данные умеренной доказательности показали, что применение НМГ в амбулаторных условиях снижало риск возникновения ТГВ при необходимости иммобилизации конечностей по сравнению с отсутствием профилактики или плацебо [17]. НМГ оказались более эффективны в терапии венозных тромбоэмболий (ВТЭ) по сравнению с АНД, однако уступали ППОАК в предотвращении рецидива ВТЭ [18]. Согласно временным методическим рекомендациям назначение НМГ (или нефракционированного гепарина) показано всем госпитализированным пациентам с COVID-19. Доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими выявлено не было. У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов, для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия.

Фондапаринукс представляет собой синтетический пентасакхарид гепарина. По механизму действия он является селективным ингибитором Ха фактора. В отличие от гепарина фондапаринукс не обладает антиагрегантной активностью, не инактивирует тромбин, а также не имеет потенциально благоприятных плейотропных эффектов гепаринов. Фондапаринукс применяют для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, лечения ТГВ, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и ОКС. Препарат вводят подкожно один раз в сутки. При его введении нет необходимости в постоянном контроле свертываемости крови (МНО, АЧТВ и др.). Примене-

ние фондапаринукса сопряжено с меньшим риском кровотечений по сравнению с другими гепаринами [19]. Фондапаринукс превосходит низкомолекулярные гепарины в предотвращении ТГВ [19–21], эффективнее варфарина в предупреждении рецидива ВТЭ, но уступает в активности другим ингибиторам фактора Ха [22].

Гепариноиды являются сульфатированными гликозаминогликанами, родственными по структуре гепаринам. Основным представителем этой группы является сулодексид, который обладает широким спектром фармакологической активности, оказывая антикоагулянтное, антиадгезивное, антитромботическое, фибринолитическое, ангиопротективное, гиполипидемическое действия [23, 24]. Способность ингибировать Ха фактор у сулодексида выражена в большей степени, чем у гепарина. Препарат применяют при ангиопатиях с повышенным риском тромбозов.

Достаточно редко в клинической практике используют препараты гирудина, представляющего собой белок слюнных желез пиявки медицинской. Гирудин, в отличие от гепарина, ингибирует тромбин без участия антитромбина III и обладает способностью останавливать рост тромба. В нашей стране зарегистрирован рекомбинантный бивалирудин, являющийся синтетическим полипептидом, сходным по механизму действия с гирудином. Препарат вводят внутривенно при ОКС [25] и при проведении чрескожного транслюминального коронарного вмешательства [26, 27]. Существуют сведения о возможности применения бивалирудина при гепарин-индуцированной тромбоцитопении [28]. Применение бивалирудина при ОКС сопряжено с меньшей частотой кровотечений по сравнению с зарубежными аналогами – лепаирудином и аргатробаном [29]. При чрескожных коронарных вмешательствах бивалирудин является препаратом второй линии, так как не имеет преимуществ перед использованием нефракционированного гепарина [30]. На выживаемость пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, бивалирудин влияния не оказывал [31]. Предполагаются дальнейшие исследования препарата в кардиохирургической практике, в том числе для предупреждения тромбирования коронарного стента в раннем послеоперационном периоде [32].

Современными антикоагулянтами являются пероральные препараты прямого действия, среди которых выделяют прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). Основными преимуществами ППОАК являются: отсутствие необходимости постоянного терапевтического мониторинга антикоагулянтного эффекта с использованием лабораторных показателей, высокая эффективность, улучшенный профиль безопасности, удобство применения, стандартные дозировки, меньшие взаимодействия с другими препаратами, короткий период полувыведения, лучшая удовлетворенность пациентов. Вместе с тем препа-

раты данной группы имеют и ряд недостатков, в их числе отсутствие надежных и доступных методов терапевтического мониторинга, а также антидотов для ингибиторов фактора Ха (для дабигатрана имеются дорогостоящие моноклональные антитела, в том числе идаруцизумаб), высокая стоимость препаратов для пациентов, меньшее число on-label показаний к применению по сравнению с традиционными средствами, наличие несовместимых лекарственных взаимодействий и др. [33].

Из прямых ингибиторов тромбина в нашей стране используют дабигатрана этексилат. Препарат ингибирует как свободный тромбин, взаимодействуя с его активным центром, так и тромбин, связанный с фибриновым сгустком, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Дабигатран показан для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий (в том числе у пациентов с фибрилляцией предсердий, при различных ортопедических операциях), инсультах, для профилактики и лечения ТЭЛА. Эффективность и безопасность дабигатрана при фибрилляции предсердий была отмечена в исследовании RE-LY [34]. Метаанализ 7 исследований дабигатрана (при фибрилляции предсердий, ВТЭ и др.) показал, что препарат был менее эффективен в предупреждении инфаркта миокарда по сравнению с варфарином [35]. В ряде исследований различий в эффективности дабигатрана и стандартных антикоагулянтов в профилактике ТЭЛА, ВТЭ, ТГВ выявлено не было [36]. Имеются сведения, что у пациентов, перенесших радиочастотную абляцию, при терапии дабигатраном отмечалось меньшее количество кровотечений, чем при непрерывной терапии варфарином [37]. Также показано [38], что при применении дабигатрана отмечается меньшая частота геморрагических осложнений по сравнению с ривароксабаном и апиксабаном. Следует отметить, что риск кровотечений при использовании дабигатрана повышается у пациентов с полиморфизмом генов CES1 и ABCB1, отвечающих за кодирование карбоксилэстераз и гликопротеина-P соответственно [39]. Наличие двух стандартных дозировок (110 и 150 мг) облегчает дозирование и не требует рутинного мониторинга антикоагулянтной активности препарата. При клинических исследованиях возможно использование редких показателей коагулограммы – экариновое время свертывания, разбавленное тромбиновое время или эхитоксовый тест с ядом эфы.

Имеются сведения, что ППОАК из группы ингибиторов фактора Ха обладают сходной с варфарином активностью по предупреждению инсультов и тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, но реже вызывают геморрагические осложнения [41, 42]. Ривароксабан используют в лечении и профилактике ТГВ и ТЭЛА, при фибрилляции предсердий для предупреждения инсультов и тромбоэмболии. Препарат выпускают в таблетках с различной дозировкой (2,5, 10, 15 и 20 мг), что позволяет осуществлять индивидуальный подбор доз для пациентов. В малых дозах (2,5 мг) ривароксабан назначают в

комплексе с антиагрегантами (клопидогрел, тиклопидин, кислота ацетилсалициловая) для профилактики инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин. Апиксабан обладает сходной эффективностью с другими ингибиторами фактора Ха. Этот препарат отличается меньшим риском развития внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных и других кровотечений по сравнению с варфарином и ривароксабаном [36, 43]. В настоящее время его применяют для профилактики тромбоемболических осложнений при амбулаторном лечении больных COVID-19 (off-label применение). В отдельных исследованиях [38] была отмечена связь применения апиксабана с увеличением числа ишемических инсультов.

Таким образом, в настоящее время антикоагулянты являются важнейшей группой лекарственных средств, во всем мире ведутся активные разработки новых препаратов данной фармакологической группы и проводятся многочисленные клинические испытания с целью повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

Литература/References

1. Approach to the Patient with COVID-19-Associated Thrombosis: A Case-Based Review / E.C. Chen, R.L. Zon, E.M. Battinelli, J.M. Connors. – Text: electronic // *The Oncologist*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881209> (accessed: 18.10.2020).
2. Colling M.E. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms / M.E. Colling, Y. Kanthi. – Text: visual // *Vascular Medicine*. – 2020. – Vol. 25. – № 5. – P. 471–478.
3. COVID-19-associated coagulopathy / M. Franchini, G. Marano, M. Cruciani [et al.]. – Text: electronic // *Diagnosis*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683333> (accessed: 18.10.2020).
4. Giannis D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past / D. Giannis, I.A. Ziogas, P. Gianni. – Text: electronic // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305883> (accessed: 18.10.2020).
5. Iba T. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 / T. Iba, J.M. Connors, J.H. Levy. – Text: electronic // *Inflammation Research*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918567> (accessed: 18.10.2020).
6. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus / U.K. Kateni, A. Alexaki, R.C. Hunt [et al.]. – Text: electronic // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838472> (accessed: 18.10.2020).
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 8.1 от 1 октября 2020. – С. 52–55. – Текст: непосредственный.
8. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)», versiya 8.1 ot 1 oktyabrya 2020. – S. 52–55. – Текст: neposredstvennyj.
9. COVID-19 HD Study Group. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol / M. Mari-

etta, P. Vandelli, P. Mighali [et al.]. – Text: visual // *Trials*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 574.

9. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с венозными тромбоемболическими осложнениями: метаанализ / В.И. Петров, О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко [и др.]. – Текст: электронный // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т. 1. – № 12. – С. 31–39. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25732702> (дата обращения: 17.09.2020).

10. Effektivnost' i bezopasnost' novyh peroral'nyh anti-koagulyantov u bol'nyh s venoznymi tromboembolicheskimi oslozhneniyami: metaanaliz / V.I. Petrov, O.V. Shatalova, V.S. Gorbatenko [i dr.]. – Tekst: elektronnyj // *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. – 2016. – Т. 1. – № 12. – С. 31–39. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25732702> (data obrashcheniya: 17.09.2020).

11. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism / D.M. Witt, N.P. Clark, S. Kaatz [et al.]. – Text: visual // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41. – № 1. – P. 187–205. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04475-z>.

12. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome / V. Pengo, G. Denas, G. Zoppellaro [et al.]. – Text: electronic // *Blood*. – 2018. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002145> (accessed: 10.10.2020).

13. Robertson, L. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism / L. Robertson, S.E. Yeoh, A. Ramli. – Text: electronic // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – I. 12. – URL: <https://www.cochrane.org> (accessed: 17.09.2020).

14. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation / S. Shah, F.L. Norby, Y.H. Datta [et al.]. – Text: electronic // *Blood*. – 2018. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378726> (accessed: 10.10.2020).

15. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations / J.B. Kaye, L.E. Schultz, H.E. Steiner [et al.]. – Text: electronic // *Pharmacotherapy*. – 2017. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28672100> (accessed: 18.10.2020).

16. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism / M.A. Smythe, J. Priziola, P.P. Dobesh [et al.]. – Text: visual // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41. – № 1. – P. 165–186.

17. Heparin: An essential drug for modern medicine / C. Hao, H. Xu, L. Yu, L. Zhang. – Text: electronic // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2019. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030744> (accessed: 18.10.2020).

18. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization / A.A. Zee, K. van Lieshout, M. van der Heide [et al.]. – Text: electronic // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – I. 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780771> (accessed: 13.10.2020).

19. Kirkilesis G.I. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer / G.I. Kirkilesis, S.K. Kakkos, I.A. Tsalakis. – Text: visual // *European Journal Vascular and Endovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 57. – № 5. – P. 685–701.

20. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide / Y. Zhang, M. Zhang, L. Tan [et al.]. – Text: electronic // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2019. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030756> (accessed: 18.10.2020).

20. *Di Nisio M.* Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg / M. di Nisio, I.M. Wichers, S. Middeldorp. – Text: electronic // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – I. 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29478266> (accessed: 13.10.2020).
21. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Duffett, C. Kearon, M. Rodger, M. Carrier. – Text: visual // Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – Vol. 119. – № 3. – P. 479–489.
22. *Kirkilesis G.I.* Editor's Choice – A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer / G.I. Kirkilesis, S.K. Kakkos, I.A. Tsolakis. – Text: visual // European Journal Vascular and Endovascular Surgery. – 2019. – Vol. 57. – № 5. – P. 685–701.
23. *Carroll B.J.* Sulodexide in venous disease / B.J. Carroll, G. Piazza, S.Z. Goldhaber. – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 31–38.
24. *Hoppensteadt D.A.* Pharmacological profile of sulodexide / D.A. Hoppensteadt, J. Fareed. – Text: electronic // International Angiology. – 2014. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936531> (accessed: 18.10.2020).
25. Bivalirudin during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes / M. Laine, G. Lemesle, T. Dabry [et al.]. – Text: visual // Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 20. – № 3. – P. 295–304.
26. *Gilchrist I.C.* Heparin, bivalirudin, or the best of both for STEMI interventions / I.C. Gilchrist. – Text: visual // Catheterization and Cardiovascular Intervention. – 2019. – Vol. 93. – № 2. – P. 248–249.
27. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction / D. Erlinge, E. Omerovic, O. Fröbert [et al.]. – Text: visual // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 12. – P. 1132–1142.
28. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis / Z. Sun, X. Lan, S. Li [et al.]. – Text: visual // International Journal of Hematology. – 2017. – Vol. 106. – № 4. – P. 476–483.
29. *Bain J.* Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia / J. Bain, Meyer A. – Text: electronic // American Journal of Health-System Pharmacy. – 2015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272889/> (accessed: 18.10.2020).
30. Bivalirudin during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes / M. Laine, G. Lemesle, T. Dabry [et al.]. – Text: visual // Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 20. – № 3. – P. 295–304.
31. Bivalirudin Anticoagulant Therapy With or Without Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors During Transcatheter Coronary Interventional Procedures: A Meta-Analysis / J. Li, S. Yu, D. Qian [et al.]. – Text: visual // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94. – № 32. – P. 1067.
32. Role of Bivalirudin for Anticoagulation in Adult Perioperative Cardiothoracic Practice / G. Erdoes, E. Ortmann, B. Martinez Lopez De Arroyabe [et al.]. – Text: visual // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2020. – Vol. 34. – № 8. – P. 2207–2214.
33. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment / A.E. Burnett, C.E. Mahan, S.R. Vazquez [et al.]. – Text: visual // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2016. – Vol. 41. – № 1. – P. 206–232.
34. *Trailokya A.* Dabigatran – the First Approved DTI for SPAF / A. Trailokya, J.S. Hiremath. – Text: electronic // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2018. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347966> (accessed: 18.10.2020).
35. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ 2012 г. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – Т. 82. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-fibrillyatsii-predserdiy-rekomendatsii-rko-vnoa-i-assh-2012-g> (дата обращения: 22.10.2020).
- Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy. Rekomendacii RKO, VNOA i ASSKH 2012 g. – Tekst: neposredstvennyj // Prakticheskaya medicina. – 2014. – T. 82. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-fibrillyatsii-predserdiy-rekomendatsii-rko-vnoa-i-assh-2012-g> (data obrashcheniya: 22.10.2020).
36. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty / M. Hur, S.K. Park, C.H. Koo [et al.]. – Text: visual // Journal Acta Orthopaedica. – 2017. – Vol. 88. – № 6. – P. 634–641.
37. Safety and Efficacy of Minimally Interrupted Dabigatran vs Uninterrupted Warfarin Therapy in Adults Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Randomized Clinical Trial / A. Nogami, T. Harada, Y. Sekiguchi [et al.]. – Text: electronic // JAMA Netw Open. – 2019. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002317> (accessed: 18.10.2020).
38. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation / M. Ujeyl, I. Köster, H. Wille [et al.]. – Text: visual // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 74. – № 10. – P. 1317–1325.
39. *Шендрик Н.С.* Фармакогенетические особенности дабигатрана этексилата / Н.С. Шендрик, А.Р. Касимова. – Текст: непосредственный // Молодежь в науке: новые аргументы. IV Международный молодежный сборник научных статей. – Липецк, 2019. – Т. 2. – С. 14–17.
- Shendrik N.S.* Farmakogeneticheskie osobennosti dabi-gatrana eteksilata / N.S. Shendrik, A.R. Kasimova. – Tekst: neposredstvennyj // Molodezh' v nauke: novye argumenty. IV Mezhdunarodnyj molodezhnyj sbornik nauchnyh statej. – Lipeck, 2019. – T. 2. – S. 14–17.
40. Successful treatment of a massive pulmonary embolism using rivaroxaban in a patient with antithrombin III deficiency / J. Yamaguchi, N. Hara, T. Yamaguchi [et al.]. – Text: visual // J Cardiol Cases. – 2017. – Vol. 16. – № 5. – P. 144–147.
41. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald [et al.]. – Text: electronic // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – № 9921. – P. 955–962. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/> (accessed: 22.10.2020).
42. *Bruins Slot K.Mh.* Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation / K.Mh. Bruins Slot, E. Berge. – Text: electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – I. 3. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509959> (accessed: 18.10.2020).
43. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Proietti, I. Romanazzi, G.F. Romiti [et al.]. – Text: visual // Stroke. – 2018. – Vol. 49. – № 1. – P. 98–106.

Виноградова Анжела Дмитриевна (контактное лицо) – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел.: 8-961-143-82-37; e-mail: an.vino97@mail.ru.