DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-53-61>

ДАБИГАТРАН И ИДАРУЦИЗУМАБ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ

Н.А. Новикова, А.Н. Воловченко, Д.А. Парфенов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Новикова Нина Александровна – д.м.н., профессор, кафедра неотложной и профилактической кардиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Воловченко Алексей Николаевич – врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 «Университетская клиническая больница №1» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(926) 027-97-39; e-mail: dr.volovchenko@mail.ru

Парфенов Дмитрий Александрович – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №1 «Университетская клиническая больница №1» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Резюме

Широкое использование новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике требует повышения безопасности их использования, а именно применения в случае необходимости специфических антидотов. Идаруцизумаб – первый зарегистрированный в нашей стране антидот, который является фрагментом человеческого моноклонального антитела, связывающийся с дабигатраном. Эффективность и безопасность применения идаруцизумаба показана в различных исследованиях, а также накапливается опыт его использования в реальной клинической практике.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатран, идаруцизумаб

Для цитирования: Новикова Н.А., Воловченко А.Н., Парфенов Д.А. Дабигатран и идаруцизумаб. Новые возможности обеспечения безопасности пациентов. *Атеротромбоз*. 2019; 1:53-61. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-53-61>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DABIGATRAN AND IDARUZIZUMAB. NEW OPPORTUNITIES FOR IMPROVING PATIENT SAFETY

Nina A. Novikova, Alexey N. Volovchenko, Dmitri A. Parfenov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Novikova Nina Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Emergency and Preventive Cardiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Volovchenko Alexey Nikolaevich, a physician of Resuscitation and Intensive Care Unit No 1, University Clinical Hospital No 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (926) 027-97-39; e-mail: dr.volovchenko@mail.ru

Parfenov Dmitri Alexandrovich, Head of Resuscitation and Intensive Care Unit No 1, University Clinical Hospital No 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Abstract

The widespread use of new oral anticoagulants in clinical practice requires improving the safety of medication use, i.e. the use of specific reversal agents, if necessary. Idarucizumab, a humanized monoclonal antibody fragment, is the first reversal agent authorized in our country that binds to dabigatran. Its efficacy and safety have been validated in several clinical trials, and its use gains experience in real clinical practice.

Keywords: atrial fibrillation, dabigatran, idarucizumab

For cititng: Novikova N.A., Volovchenko A.N., Parfenov D.A. Dabigatran and idarucizumab. New opportunities for improving patient safety. *Atherothrombosis*. 2019; 1:53-61. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-53-61>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

В 2018 г. в Российской Федерации был официально зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана – идаруцизумаб (Праксбайнд®). С его появлением на рынке появились новые возможности управления антикоагулянтной активностью широкого используемого в настоящее время дабигатрана этексилата.

Как известно, дабигатран является единственным прямым ингибитором тромбина, разрешенным в клинической практике, и первым среди других пероральных антикоагулянтов, продемонстрировавших большую эффективность и безопасность, чем варфарин, для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентов с фибрилляцией предсердий [1], а также обладает аналогичной эффективностью и безопасностью для пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями [2].

Дабигатрана этексилат является предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза превращается в дабигатран. Дабигатран является конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина. После перорального применения дабигатрана Стах достигается в течение 0,5–2 ч.

Эффективность и безопасность дабигатрана была убедительно показана в многоцентровом клиническом рандомизированном исследовании III фазы RE-LY [1]. В него было включено 18 113 пациентов с неклапанной фибрилляцией и трепетанием предсердий, у которых имелся как минимум один фактор риска инсульта

(инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$ или застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в течение последних 6 месяцев, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет или возраст 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом или коронарной болезнью сердца). Пациенты двух основных групп получали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день, а пациенты контрольной группы – варфарин, дозу которого подбирали на основании МНО (целевой диапазон 2,0–3,0).

Дабигатран в дозе 110 мг дважды в день не уступал антагонистам витамина К по эффективности предотвращения инсульта и системных эмболий при более низкой частоте кровотечений, а дабигатран в дозе 150 мг дважды в день показал превосходство по частоте ишемических инсультов, более низкий уровень инсульта и системной эмболии по сравнению с АВК при сопоставимой частоте больших кровотечений. При этом терапия дабигатраном в дозе 150 мг два раза была связана со значимым снижением сердечно-сосудистой смертности и тенденцией к снижению общей смертности на 12% ($p = 0,051$). В исследовании RE-LY ABLE при длительном лечении частота инсульта и системных эмболий на фоне терапии дабигатраном оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании [3]. Эффективность дозы 150 мг дважды в день в сравнении с группой варфарина сохраняется для всех возрастных

групп, а прием дозы 110 мг дважды в день может улучшить профиль безопасности у лиц пожилого возраста [4].

Согласно инструкции к препарату Прадакса® доза 110 мг дважды в день показана пациентам для профилактики венозных тромбозов у больных после ортопедических операций при клиренсе креатинина выше 50 мл/мин, а также для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов старше 80 лет. Снижение дозы дабигатрана до 110 мг дважды в день также возможно по усмотрению врача в следующих ситуациях: повышенный риск кровотечения (3 и более балла по шкале HAS-BLED), сопутствующее применение с активными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил), клиренс креатинина 30–50 мл/мин или при сочетании данных факторов. Все остальные пациенты должны получать дозу 150 мг дважды в день, так как только эта доза показала снижение частоты ишемических инсультов в сравнении с группой варфарина [5].

Необходимо отметить, что в исследовании RE-LY рандомизация на группы 150 мг дважды в день и 110 мг дважды в день происходила случайным образом и не зависела от возраста больного, риска кровотечений и сопутствующей терапии. Поэтому в 2014 г. был проведен post-hoc-анализ исследования RE-LY [6], в котором показано, что было бы, если бы дабигатран назначался в соответствии с официальной инструкцией препарата в сравнении с хорошо контролируемым лечением варфарином (МНО 2–3; среднее время в терапевтическом диапазоне 67,3%). Было продемонстрировано, что в группе, где дабигатран назначался согласно инструкции, отмечено значительное снижение первичной конечной точки по эффективности, такой как частота инсульта и системной эмболии (относительное снижение риска на 26%). Было отмечено снижение риска и по вторичным конечным точкам: геморрагического инсульта

на 78%, смерти от всех причин на 14%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 20%. Также положительные результаты были получены и при оценке конечных точек по безопасности: относительное снижение риска больших кровотечений на 15%, жизнеугрожающих кровотечений на 28%, внутричерепных кровотечений на 72%, всех кровотечений на 14% в сравнении с варфарином. Лишь по частоте желудочно-кишечных кровотечений преимуществ выявлено не было.

Данный анализ подтвердил превосходство дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день над варфарином в профилактике ишемического инсульта и системной эмболии. Рекомендованные дозы дабигатрана показали значительное преимущество в снижении на 14% общей смертности и на 20% сердечно-сосудистой смертности.

В группе недолеченных пациентов, получавших 110 мг дважды в день (при рекомендованных 150 мг дважды в день), как и ожидалось, отмечено снижение частоты кровотечений. А в группе перелеченных (150 мг дважды в день при рекомендованной дозе 110 мг дважды в день) продемонстрирована тенденция к росту частоты кровотечений в сравнении с группой варфарина. Любая из рекомендованных доз дабигатрана приводит к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний на 72%.

Необходимо отметить, что данный анализ имеет ряд ограничений, в частности, при разделении групп дабигатрана не учитывалась функция почек. А в связи с тем, что дабигатран имеет преимущественно почечный путь элиминации, это может играть важную роль в оценке риска кровотечений.

Таким образом, грамотное и взвешенное назначение дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий может повысить как эффективность, так и безопасность терапии.

В течение последнего десятилетия число пациентов, которым назначается дабигатран,

неуклонно растет. Это пациенты с фибрилляцией предсердий, венозными тромбозами, а также перенесшие ортопедические операции. А значит, все чаще в клинической практике лечащие врачи будут сталкиваться с ситуациями, когда необходимо как можно быстрее нивелировать его антикоагулянтное действие. Основными методами, используемыми в клинической практике, являются переливание свежезамороженной плазмы (требуются большие дозы 15–20 мл/кг), концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантные факторы свертывания и др., однако действие их отсрочено и неспецифично. Одна из самых грозных ситуаций – это развитие больших и жизнеугрожающих кровотечений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами. Несмотря на высокий профиль безопасности дабигатрана, даже в исследовании RE-LY частота больших кровотечений за год составила 3,36% в группе варфарина в сравнении с 2,71% на фоне 110 мг дважды в день дабигатрана ($p = 0,003$) и 3,11% на фоне 150 мг дважды в день дабигатрана ($p = 0,31$), а частота геморрагических инсультов была, соответственно, 0,38%, 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$). Показано, что для любого врача страх перед возникновением крупного кровотечения в четыре раза выше, чем страх перед любым тромбозом, осложнением назначаемой пероральной антикоагулянтной терапии [7]. Другой проблемой применения прямых пероральных антикоагулянтов является необходимость в проведении экстренных оперативных вмешательств или инвазивных манипуляций, сроки проведения которых не могут быть отложены больше чем на 12–24 часа. Быстрое прекращение антикоагулянтного действия препарата также становится чрезвычайно важным при возникновении показаний к проведению системного тромболизиса при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST, ишемическом инсульте или тромбозах легочной артерии высокого риска.

Учитывая большую значимость этой проблемы, был разработан и внедрен в клиническую практику специфический антагонист дабигатрана – идаруцизумаб.

Идаруцизумаб – это специфический антагонист дабигатрана, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab), связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность дабигатрана к тромбину примерно в 300 раз. Идаруцизумаб прочно и специфично связывается с дабигатраном и его метаболитами и нейтрализует антикоагулянтный эффект в соотношении 1:1 в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Действие его высокоспецифично, он не оказывает протромботического действия, так как препарат не связывается с другими факторами свертывания и тромбоцитами [8, 9]. Комплекс «идаруцизумаб – дабигатран» характеризуется высокой скоростью образования и является очень стабильным.

К настоящему времени с идаруцизумабом проведено несколько рандомизированных исследований I фазы и одно III фазы. Первым стало рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование I фазы. В нем приняли участие 47 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет с нормальным индексом массы тела и без значимых сопутствующих заболеваний, которые были разделены на 4 группы в зависимости от дозы идаруцизумаба (1, 2, 4 и 5 + 2,5 г) [10]. Все участники получали дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день в течение 3 суток. Идаруцизумаб в одной из доз или плацебо вводился внутривенно на четвертые сутки. Как показало это исследование, на фоне инфузии всех доз идаруцизумаба (за исключением инфузии 1 г) отмечалась быстрая и полная нормализация разведенного тромбинового времени как основного показателя действия дабигатрана. Также не было отмечено прокоагулянтных эффектов.

В 2017 г. были опубликованы окончательные результаты исследования III фазы, в котором

оценивали эффективность и безопасность идаруцизумаба в случае развития неконтролируемого, жизнеугрожающего кровотечения или потребности в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов, принимающих дабигатран (REVERSE-AD) [11, 12]. В многоцентровое проспективное когортное исследование было включено 503 пациента старше 18 лет, получавших дабигатран. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 310 пациентов с жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением, которые нуждались в прекращении антикоагулянтного действия дабигатрана. У больных было зарегистрировано 45,5% желудочно-кишечных кровотечений, 32,6% внутричерепных кровоизлияний, 25,9% кровотечений на фоне травмы; из них 88% расценивалось как жизнеугрожающие, в 20% случаев потребовалось хирургическое вмешательство, а в 40% отмечалась нестабильность гемодинамики. Во вторую группу было включено 202 пациента, которым было показано экстренное оперативное вмешательство или иная инвазивная процедура. Необходимо отметить, что по этическим соображениям группы плацебо в данном исследовании не было, также не было критериев исключения. Большинство включенных в исследование получали дабигатран с целью профилактики тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий. Обращает на себя внимание, что это были коморбидные возрастные пациенты (медиана 78 лет), почти у половины больных клиренс креатинина был менее 50 мл/мин. В обеих группах идаруцизумаб вводился в суммарно дозе 5 г в виде двух инфузий по 2,5 г с интервалом времени не более 15 минут. Также по протоколу допускалось повторное введение идаруцизумаба у пациентов с продолжающимся или рецидивировавшим кровотечением при подозрении на неполное купирование антикоагулянтной активности дабигатрана (дополнительную

дозу идаруцизумаба получили 7 пациентов, две дополнительные дозы – 1 пациент). Первичной конечной точкой эффективности был максимальный процент нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана вплоть до 4 часов после второй инфузии идаруцизумаба. Лабораторный контроль проводился на основании показателей разведенного тромбинового времени и экаринового времени свертывания. Также оценивалась клиническая эффективность введения антагониста дабигатрана: в первой группе определяли время остановки кровотечения и состояние гемодинамики через 30 минут, через 1, 2, 4, 12 и 24 часа. Во второй группе оценивался периоперационный гемостаз по субъективному мнению хирурга. В исследовании также оценивалась частота тромботических осложнений и смертельных случаев в первые 90 дней от момента включения в исследование.

В первой группе в течение 24 часов у 67,7% включенных больных было отмечено прекращение кровотечения (медиана времени 2,5 часа). Во второй группе среднее время от введения идаруцизумаба до начала оперативного лечения составило 1,6 часа. Ни у одного пациента не было выявлено тяжелого нарушения гемостаза в периоперационном периоде. В первые 30 и 90 суток наблюдения оценивались ишемические события, которые произошли у 4,8 и 6,8 пациентов соответственно (0,6% – смертельные). Большинство этих событий произошло в первые 72 ч после включения в исследование, пока терапия дабигатраном не была продолжена. Смертность (в течение 90 суток) составила 18,8% в первой группе и 18,9% – во второй (большинство событий произошло в первые 5 дней).

Что касается применения идаруцизумаба в реальной клинической практике, то в последние годы постепенно накапливается опыт его применения у больных как с продолжающимися кровотечениями [13, 14], так и перед проведением оперативных вмешательств, в том числе

у пациентов с острым повреждением почек [15, 16]. Отдельно стоит отметить, что все чаще появляются сообщения об использовании ида-руцизумаба для нейтрализации эффекта даби-гатрана у больных, которым показано выпол-нение экстренной тромболитической терапии [17–20]. Опубликован опыт применения ида-руцизумаба у 10 пациентов, которым выполнялась трансплантация сердца, и у пациентов с пере-дозировкой дабигатрана [21, 22].

Для антагонистов Ха-фактора (ривароксаба-на, апиксабана и эдоксабана) также разработан антидот – андексанет альфа, который является молекулой каталитически неактивного моди-фицированного человеческого рекомбинант-ного Ха-фактора и высокоаффинно связывает прямые ингибиторы Ха-фактора, дозозависимо блокируя их действие. В 2019 г. были опублико-ваны результаты исследования ANNEXA-4 [23], подтверждающие клиническую эффективность андексанета. В исследование было включено 352 больных, у которых было диагностировано большое кровотечение в течение 18 часов после приема одного из антагонистов Ха-фактора. У 64% было диагностировано внутричерепное кровоизлияние, у 26% – желудочно-кишечное кровотечение. У 82% больных удалось добиться полного или удовлетворительного гемостаза через 12 часов от введения антидота. Частота смертельных исходов составила 14%, ишемиче-ских событий – 10%. Однако необходимо отме-тить, что в исследование включались только пациенты с большими кровотечениями, а вве-дение препарата происходило в виде болюса 400 или 800 мг с последующей инфузией в течение 2 ч со скоростью 4 или 8 мг/мин. Таким образом, нет данных об эффективности и безопасности использования андексанета у больных, кото-рым требуется экстренное оперативное вме-шательство или иная инвазивная процедура. При этом длительность инфузии андексанета может отсрочить проведение экстренных вме-шательств или проведение тромболитической

терапии, когда каждый час промедления может значительно ухудшить исход заболевания.

На основании полученных данных уже в 2016 г. в Европейских рекомендациях по веде-нию пациентов с фибрилляцией предсердий обсуждалось применение антидотов, а именно использование идаруцизумаба только в слу-чае большого или жизнеугрожающего кровоте-чения на фоне терапии дабигатраном [24]. Аналогичный подход по лечению кровотечений у пациентов, принимающих пероральные анти-коагулянты, был предложен Американской кол-легией кардиологов в 2017 г., в котором исполь-зование антидотов было рекомендовано только тогда, когда кровотечение произошло в крити-ческом месте или в случае опасности для жизни [25]. Данные рекомендации нашли отражение и в практическом руководстве European Heart Rhythm Association – 2018, однако там возмож-ность введения идаруцизумаба оговаривается и при умеренно-тяжелых кровотечениях [26]. В конце 2018 г. опубликован согласительный документ российских экспертов об особеннос-тях оказания экстренной и неотложной помо-щи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты [27]. В нем обсуждаются общие принципы оказания помощи таким пациентам и подчеркивается, что наличие специфического антагониста дабигатрана может служить одним из аргументов в пользу выбора этого препара-та для больных, у которых очевиден высокий риск экстренных хирургических вмешательств и процедур, в том числе у пациентов груп-пы высокого риска по травматизму (водители, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм, паци-енты с высоким риском падений), у пациентов с высоким риском развития острого коронар-ного синдрома, у которых может возникнуть необходимость выполнения экстренного ЧКВ или экстренного кардиохирургического вмеша-тельства, пациенты с высоким риском инсульта, у которых в случае развития ишемического

инсульта может потребоваться срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта для возможности выполнения тромболизиса, а также у пациентов с высоким риском кровотечений.

Преимущества и эффективность применения идаруцизумаба не вызывают сомнения. Однако если нейтрализация эффекта дабигатрана перед проведением вмешательства или тромболизиса представляется очевидной, то использование его при тяжелых и жизнеугрожающих состояниях может рассматриваться только как компонент лечения, с акцентом

в первую очередь на механической остановке кровотечения. Также продолжает обсуждаться вопрос о возможном повышении частоты тромбоэмболических осложнений на фоне прекращения антикоагулянтного действия дабигатрана [28–30]. В настоящее время требуется получение новых дополнительных результатов исследований, в том числе применения идаруцизумаба в реальной клинической практике, для определения более четких показаний к его использованию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361 (24):2342-2352.
- Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation.* 2013;128:237-243.
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-2372.
- Huisman M.V., Lip G.Y., Diener H.C., et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107:838-847.
- Lip G.Y., Clemens A., Noack H., Ferreira J., Connolly S.J., Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111 (5):933-42.
- Raparelli V., Proietti M., Cangemi R., Lip G.Y., Lane D.A., Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2017;117 (2):209-218.
- Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2014;121 (18):3554-3562.
- Becker R.C. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016;41:273-278.
- Glund S., Stangier J., Schmohl M., et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386 (9994):680-690.
- Pollack C.V., Reilly P.A., Eikelboom J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med Overseas Ed.* 2015;373 (6):511-520.
- Pollack C.V., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377 (5):431-441.
- van der Wall S.J., van Ryn J., van den Bemt Kruip M.J. H. A., Meijer K., Boome L., T. A., Alings M.W., Tieleman P., Westerweel P.E., Klok F.A., Huisman M.V.; Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *EP Europace.* 2019 March 1;21 (3):414-420.
- van der Wall S.J., Lopes R.D., Aisenberg J., Reilly P., van Ryn J., Glund S., Elsaesser A., Klok F.A., Pollack C.V., Huisman M.V. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation.* 2019 Feb 5;139 (6):748-756.
- Marino K. K., Santiago R.A., Dew R.B., et al. Management of dabigatran-associated bleeding

- with two doses of idarucizumab plus hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2016;36 (10):e160 – e165.
16. Vidal J., De Palma R., Forouzan L. Reversal of Dabigatran Bleeding and Coagulopathy Using Idarucizumab in a Patient With Acute Kidney Injury. *P T*. 2018;43 (12):748-749.
 17. Diener H.C., et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke*. 2017;12 (1):9-12.
 18. Pikija S., et al. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving Alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs*. 2017;31 (9):747-757.
 19. Cappellari M., et al. Intravenous thrombolysis for stroke after Dabigatran reversal with idarucizumab: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43 (4):528-529.
 20. Baule A., Cabigiosu F., Zanda B., Sanna A., Mongili C., Manca A. Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke after Idarucizumab for Dabigatran Etxilate Reversal in Elderly: A Case Report. *J Vasc Interv Neurol*. 2018;10 (2):15-17.
 21. van Keer J.M., Vanassche T., Droogne W., Rex S., Rega F., van Cleemput J. and Verhamme P. Idarucizumab for the reversal of dabigatran in patients undergoing heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:129-131.
 22. Yip L. et al. Idarucizumab dosing in patients with excessive dabigatran body burden. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;122 (2):e20-e22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.10.027>.
 22. Connolly S.J., Crowther M., Eikelboom J.W., et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7.
 24. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37 (38):2893-2962.
 25. Tomaselli G.F., Mahaffey K.W., Cuker A., et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (24):3042-3067.
 26. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018 April 21;39 (16):1330-1393.
 27. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии*. 2018;92: 59-72. [Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N. et al. Features of urgent and emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Interdisciplinary Expert Consensus Document. *Vestnik Aritmologii*. 2018;92:59-72.] (In Russ).
 28. Niessner A., Tamargo J., Morais J., et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38 (22):1710-1716.
 29. Salzano A., Proietti M., D'Assante R., Saldamarco L., Cittadini A., Paladino F. Bleeding related to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in emergency department: A «Real-world» snapshot from Southern Italy. On behalf of MIRC-NOAC study group. *Eur J Intern Med*. 2018;48: e21 – e24.
 30. Levy J.H., Douketis J., Weitz J.I. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15 (5):273–281.

Поступила / Received 09.04.2019