

УДК 616.151.5-08-039.72

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-110-116

## ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМАТОГЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

В.В.Войцеховский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изложен опыт применения прямых оральных антикоагулянтов – препаратов дабигатрана, ривароксабана и апиксабана для вторичной профилактики тромбообразования у больных с наиболее распространенными вариантами наследственной гематогенной тромбофилии. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 86 пациентов: мужчин – 53, женщин – 33. Только зарегистрированный факт тромбоза, тромбоемболии, ишемии или инфарктов органов являлся основанием для постановки диагноза «гематогенная тромбофилия» и проведения в дальнейшем вторичной профилактики тромбообразования. В 80 случаях имела место комбинированная форма тромбофилии. Кроме наследственных, имели место приобретенные тромбогенные факторы. Препарат дабигатрана (Прадакса®) для профилактики тромбообразования был назначен 41 больному в возрасте от 20 до 60 лет, длительность приема от 12 месяцев до 9 лет, доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 300 мг в сутки. Препарат ривароксабана (Ксарелто®) для профилактики тромбообразования назначен 25 больным в возрасте от 18 до 54 лет, длительность приема от 12 месяцев до 6 лет, доза препарата 10-20 мг в сутки. Препарат апиксабана (Эликвис®) назначен 10 пациентам в возрасте от 30 до 50 лет, длительность приема от 6 месяцев до 2 лет, дозировка 5-10 мг в сутки. При гипергомоцистеинемии назначали Ангиовит® или Пентавит®. Препараты протейна С и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям. **Результаты.** После назначения дабигатрана только у одного пациента был зарегистрирован рецидив ТЭЛА, обусловленный низкой приверженностью к лечению. У других больных, которым были назначены прямые оральные антикоагулянты, не зарегистрировано рецидивов тромботических осложнений. При применении дабигатрана и апиксабана не диагностировано геморрагических осложнений. У 5 пациентов, получавших ривароксабан, отмечались незначительные носовые кровотечения; в трех случаях они прекратились при снижении дозы с 20 до 15-10 мг, два пациента были переведены на дабигатран. Угрожающих жизни пациентов кровотечений не зарегистрировано. **Заключение.** Дабигатран, ривароксабан и апиксабан являются эффективными и безопасными препаратами для противотромботической терапии. Отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и крайне редкие геморрагические осложнения дают возможность их использования у пациентов, проживающих в отдаленных от крупных медицинских центров районах. Лишь 10 пациентов, находящихся под нашим наблюдением с диагнозом «гематогенная тромбофилия», в настоящее время принимают варфарин. Своевременная диагностика варианта гематогенной тромбофилии и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

**Ключевые слова:** наследственная гематогенная тромбофилия, вторичная профилактика тромбообразования, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

## SECONDARY PREVENTION OF THROMBOSIS WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS FOR HEREDITARY HEMATOGENOUS THROMBOPHILIA

### Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

### Для цитирования:

Войцеховский В.В. Вторичная профилактика тромбообразования прямыми оральными антикоагулянтами при наследственной гематогенной тромбофилии. 2021. Вып. 79. С. 110–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-110-116

### For citation:

Voytsekhovskiy V.V. Secondary prevention of thrombosis with direct oral anticoagulants for hereditary hematogenous thrombophilia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):110–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-110-116

V.V.Voytsekhovskiy

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

**SUMMARY. Aim.** The article describes the experience of using direct oral anticoagulants – drugs Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban for the secondary prevention of thrombosis in patients with the most common variants of hereditary hematomogenous thrombophilia. **Materials and methods.** 86 patients were under observation: 53 men, 33 women. Only the registered fact of thrombosis, thromboembolism, ischemia or organ infarction was the basis for the diagnosis of hematomogenous thrombophilia and further secondary prevention of thrombosis. In 80 cases, there was a combined form of thrombophilia. In addition to hereditary factors, there were acquired thrombogenic factors. Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for the prevention of thrombus formation was prescribed to 41 patients aged 20 to 60 years; duration of admission from 12 months to 9 years, the dose of the drug was selected individually from 150 to 300 mg per day. Rivaroxaban (Xarelto®) for the prevention of thrombus formation was prescribed to 25 patients aged 18 to 54 years, duration of admission from 12 months to 7 years, the dose of the drug is 10-20 mg per day. Apixaban (Eliquis®) was prescribed to 10 patients, aged 30 to 50 years, the duration of admission was from 6 months up to 2 years, dosage 5-10 mg per day. For hyperhomocysteinemia, Angiovit® or Pentavit® was prescribed. Protein C and antithrombin III preparations with their congenital deficiency were used according to indications. **Results.** After Dabigatran was prescribed, only one patient had a recurrent pulmonary embolism due to low adherence to treatment. In other patients who were prescribed direct oral anticoagulants, no recurrence of thrombotic complications was recorded. No hemorrhagic complications were diagnosed with the use of Dabigatran and Apixaban. In 5 patients receiving Rivaroxaban, there were minor epistaxis; in three cases they stopped when the dose was reduced from 20 to 15-10 mg, two patients were transferred to dabigatran. No life-threatening bleeding has been reported. **Conclusion.** Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban are effective and safe drugs for antithrombotic therapy. The absence of the need for constant laboratory monitoring and extremely rare hemorrhagic complications makes it possible to use them in patients living in areas remote from large medical centers. Only 10 patients under our supervision with a diagnosis of “hematomogenous thrombophilia” are currently taking warfarin. Timely diagnosis of the variant of hematomogenous thrombophilia and the appointment of adequate anti-thrombotic therapy contributes to the relapse-free course of the disease.

**Key words:** *hereditary hematomogenous thrombophilia, secondary prevention of thrombus formation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.*

Под термином «тромбофилия» (повышенная склонность к тромбозам) понимают наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в различных кровеносных сосудах [1]. Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) в 1995 г. определили наследственную тромбофилию как необычную наклонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидива тромбозов [2]. Наиболее частыми вариантами тромбофилий являются: дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, резистентность к активированному протеину С, мутация фактора V Лейден, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), антифосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z [3]. Обсуждается большая роль в патологическом тромбообразовании мутации ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 [4, 5]. Термин «тромбофилия» формально правомочен при наличии клиники тромбоза, тромбоэмболии, ишемии, инфарктов органов, репродуктивных потерь и только в сочетании с лабораторной картиной и генетическим подтверждением [4].

Неотложная терапия острого тромбоза у больных гематогенными тромбофилиями проводится в соответ-

ствии с принятыми стандартами лечения этого осложнения [6, 7]. Для вторичной профилактики тромбообразования препаратом выбора длительно являлся варфарин. Однако в процессе применения этого препарата определился и ряд его недостатков. В первую очередь, это необходимость частого лабораторного контроля в связи с высоким риском кровотечений. Ввиду особенностей Российской Федерации – низкой плотности населения на больших территориях, значительной отдаленности ряда населенных пунктов от медицинских центров и т.д., во многих районах нет возможности не только контролировать МНО, но и систематически наблюдать пациента. Другие, реже встречающиеся осложнения терапии варфарином – диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, остеопороз, экзема, некроз кожи, васкулиты, алопеция. Варфарин противопоказан при дефиците физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S. У части больных отмечается генетически обусловленная высокая резистентность к кумаринам.

Применение парентеральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбообразования обременительно для больного и часто заканчивается низкой приверженностью к лечению. Наиболее эффективными и удобными в применении считаются прямые оральные антикоагулянты – прямой ингибитор тромбина дабигатран [8] и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан [9] и апиксабан [10]. Проведенные исследования показали большую эффективность и безопасность новых оральных антикоагулянтов по сравнению с вар-

фаринном. Последний в настоящее время является препаратом выбора только у больных с искусственными клапанами сердца и при ряде других кардиохирургических вмешательств [11].

При проведении сравнительных исследований по эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксабана была показана одинаковая эффективность в качестве профилактики тромбообразования, в то же время при приеме дабигатрана отмечен меньший уровень геморрагических осложнений, в том числе и связанных с летальным исходом [12], что особенно важно у пациентов старше 75 лет [13]. До недавнего времени противники замены варфарина на новые оральные антикоагулянты приводили в качестве аргумента отсутствие антидотов при развитии кровотечения на фоне их приема. Однако риск развития кровотечений в данном случае гораздо ниже, чем при приеме варфарина. И в настоящее время антидот дабигатрана зарегистрирован к применению, в том числе и в Российской Федерации [14, 15].

В доступной литературе немного работ, посвященных вторичной профилактике тромбообразования прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с гематогенной тромбофилией. Поэтому целью данной публикации явилось изложение личного опыта применения дабигатрана, ривароксабана и апиксабана при наиболее распространенных вариантах гематогенной тромбофилии.

#### Материалы и методы исследования

Проведен анализ эффективности вторичной антитромботической терапии у 86 пациентов с диагнозом «гематогенная тромбофилия», в том числе мужчин – 53 (63%), женщин – 33 (37%). Возраст пациентов на момент диагностики «гематогенной тромбофилии»: 17–20 лет – 5 больных, 21–30 лет – 28, 31–40 лет – 38, 41–50 лет – 10, 51–60 лет – 5 пациентов.

При постановке данного диагноза использовали подход, согласно которому только зарегистрированный факт тромбоза, тромбоэмболии, ишемии или инфарктов органов является основанием для постановки диагноза «гематогенная тромбофилия» и проведения в дальнейшем профилактики тромбообразования; носительство генетических факторов повышенной свертываемости крови без клинических проявлений и изменений в коагулограмме обозначается термином «факторы тромбогенного риска»; наличие при этом определенных лабораторными методами гиперкоагуляции или активации тромбоцитов, но без зарегистрированных фактов тромботических осложнений – термином «состояние тромботической готовности» [4].

В 80 случаях диагностирована комбинированная форма гематогенной тромбофилии, когда у одного пациента имело место сочетание нескольких наследственных и приобретенных тромбогенных факторов, и лишь у 6 пациентов имела место мутация только одного гена. Кроме нескольких клинически значимых ге-

нетических мутаций и/или дефицита физиологических антикоагулянтов имели место приобретенные факторы – гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром (АФС). Среди клинически значимых тромбогенных факторов у этих 86 больных были диагностированы: мутации F5 Лейден в 40 случаях, протромбин F2 G20210A – у 25 больных, MTHFR – у 46, PAI-1 (ингибитор активаторов плазминогена-1) – у 48, дефицит антитромбина III – у 6 и протеина C – у 13 пациентов; гипергомоцистеинемия – у 33, первичный АФС – у 10 пациентов. В исследование включены только случаи АФС в сочетании с различными вариантами наследственных гематогенных тромбофилий. Другие случаи первичного и вторичного АФС в данное исследование не включались.

Молодой возраст пациентов, отсутствие у них видимых провоцирующих факторов для развития тромботических осложнений, отягощенный наследственный анамнез, явились основанием для проведения современных методов исследования системы гемостаза, включая генетические.

#### Результаты исследования

У 50 больных из данной когорты заболевание дебютировало тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА); в 11 случаях в дебюте заболевания имел место ишемический инсульт; в 3 случаях – инфаркт миокарда; в 22 – патология вен нижних конечностей. Но при полном обследовании патология глубоких или поверхностных вен нижних конечностей разной степени выраженности диагностирована у 59 пациентов. К тому моменту, как эти больные были направлены к гематологу и им был верифицирован диагноз, у большинства в анамнезе уже имели место множественные сосудистые осложнения.

Неотложная терапия тромбозов различных локализаций проводилась в соответствии с принятыми стандартами [6, 7]. В дальнейшем перевод на оральные антикоагулянты осуществляли при отсутствии патологии, предрасполагающей к кровотечениям (язвы и эрозии слизистой желудочно-кишечного тракта). При наличии эрозивного гастрита (20 больных), язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (4 пациента), язвенного колита (1 пациент) проводили специальную терапию до достижения ремиссии. В это время профилактика тромбообразования проводилась с использованием Фраксипарина (надропарин кальция) или Клексана (эноксапарин натрия). После достижения ремиссии указанной выше патологии пациентов переводили на современные оральные антикоагулянты.

Препарат дабигатрана (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, Германия) для профилактики тромбообразования был назначен 41 больному (возраст от 20 до 60 лет) с наследственной гематогенной тромбофилией. В анамнезе имели место: у 26 пациентов – ТЭЛА (в 14 случаях рецидивирующая), у 6 – ишемический инсульт, у 2 – инфаркт миокарда, у 25 больных имела место па-

тология сосудов нижних конечностей. Диагностированы следующие тромбогенные факторы: мутации F5 (Лейден) в 20 случаях, протромбина F2 G20210A – в 10, MTHFR в – 20, PAI-1 в – 19, дефицит антитромбина III – в 3, протеина C в 7 случаях; гипергомоцистеинемия была у 15, АФС – у 3 пациентов. Длительность приема дабигатрана составляла от 12 месяцев до 9 лет. Доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 300 мг в сутки, чаще – 220 мг в сутки (110 мг × 2 раза).

Препарат ривароксабана (Xarelto®, Bayer AG, Германия) для профилактики тромбообразования назначен 25 больным (возраст от 18 до 54 лет) с наследственной гематогенной тромбофилией. В анамнезе диагностированы: у 15 пациентов – ТЭЛА (в 5 случаях рецидивирующая), у 4 – ишемический инсульт, у 1 – инфаркт миокарда, в 18 случаях имела место патология сосудов нижних конечностей. Диагностированы следующие тромбогенные факторы: мутации F5 (Лейден) в 12 случаях, протромбина F2 G20210A – в 11, MTHFR в – 13, PAI-1 – в 19; дефицит антитромбина III – в 3, протеина C – в 6 случаях; гипергомоцистеинемия – в 10, АФС – в 1 случае. Длительность приема ривароксабана составляла от 12 месяцев до шести лет. Доза препарата 10-20 мг в сутки. Начинали прием ривароксабана с суточной дозы 20 мг и только при плохой переносимости или необходимости дополнительного назначения дезагрегантов дозу снижали до 15-10 мг.

Препарат аликсабана (Eliquis®, Pfizer Inc., США) для вторичной профилактики тромбообразования мы используем непродолжительное время. Этот препарат назначен 10 пациентам в возрасте от 30 до 50 лет, время приема – от 6 месяцев до 2 лет. В анамнезе: ТЭЛА – в 4, тромбоз глубоких вен нижних конечностей в 6 случаях. Диагностированы: мутации F5 (Лейден) в 5 случаях, протромбина F2 G20210A – в 2, MTHFR в – 5, PAI-1 – в 5, гипергомоцистеинемия – в 3 случаях. Доза препарата составила 5-10 мг в сутки (2,5-5 мг × 2 раза).

При гипергомоцистеинемии назначали Ангиовит или Пентовит. Препараты протеина C и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям.

После назначения дабигатрана только у одного пациента был зарегистрирован рецидив ТЭЛА, который был обусловлен низкой приверженностью к лечению и нерегулярным приемом препарата. У других больных, получавших дабигатран или ривароксабан, не было зарегистрировано рецидивов угрожающих жизни тромботических осложнений. При применении дабигатрана не диагностировано геморрагических осложнений. В то же время у 5 пациентов, получавших ривароксабан, отмечались незначительные носовые кровотечения; в 3 случаях они прекратились при снижении дозы с 20 до 15-10 мг, 2 пациента были переведены на дабигатран. Среди 10 больных, получавших аликсабан, рецидивов тромботических осложнений и кровотечений отмечено не было; в 1 случае у пациента с низкой при-

верженностью к лечению отмечалось обострение посттромбофлебитического синдрома. Угрожающих жизни пациентов кровотечений и гематом не было зарегистрировано ни в одном случае при применении прямых оральных антикоагулянтов в качестве профилактической антитромботической терапии. Нарушений функции печени и почек при применении этих препаратов также не было зарегистрировано.

При этом 40 пациентов проживали в отдаленных районах и не могли регулярно контролировать показатели коагулограммы.

Лишь 10 больных, находящихся под нашим наблюдением с диагнозом «гематогенная тромбофилия», в настоящее время принимают варфарин. У 5 из них в анамнезе была диагностирована ТЭЛА (в 2 случаях рецидивирующая), у 1 пациентки – ишемический инсульт, у всех больных диагностирована патология сосудов нижних конечностей. Во всех случаях имела место комбинированная форма гематогенной тромбофилии: мутации F5 (Лейден) – 3, протромбина F2 G20210A – 2, MTHFR – 8, PAI-1 – 5, гипергомоцистеинемия – 5, АФС – 6 случаев. Это пациенты, проживающие в областном центре, давно применяющие данный препарат, хорошо контролируемые показатели коагулограммы (в первую очередь МНО) и отказавшиеся переходить на новые оральные антикоагулянты в силу вышеуказанных причин или по финансовым соображениям.

### Обсуждение результатов исследования

Препараты дабигатрана, ривароксабана и аликсабана являются эффективным средством профилактики тромбообразования у больных наследственными гематогенными тромбофилиями. Угрожающих жизни кровотечений или кровоизлияний при применении прямых оральных антикоагулянтов не зарегистрировано. Высокая эффективность, редкие геморрагические осложнения прямых оральных антикоагулянтов позволяют использовать эти препараты у пациентов, проживающих в отдаленных от крупных медицинских центров районах, где нет возможности регулярного контроля показателей коагулограммы. В этом их большое преимущество по сравнению с широко ранее применявшимся в таких ситуациях варфарином, при приеме которого высок риск кровотечений и необходим постоянный контроль МНО. Варфарин в настоящее время является препаратом выбора только у больных с искусственными клапанами сердца и при ряде других кардиохирургических вмешательств.

При наличии патологии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит) или других заболеваний, связанных с вероятностью локальных кровотечений, риск развития геморрагических осложнений возрастает. До достижения ремиссии вышеуказанных заболеваний противотромботическую терапию пациентам с наследственной ге-



матогенной тромбофилией следует проводить низкомолекулярными гепаринами, и только при достижении ремиссии назначать оральные антикоагулянты. В дальнейшем должно проводиться динамическое наблюдение за состоянием коморбидной патологии и профилактика последней. Необходимо контролировать функцию печени и почек при наличии соответствующих заболеваний.

При комбинированных формах тромбофилии, сочетающейся с дефицитом физиологических антикоагулянтов, по показаниям необходимо дополнительное назначение их коммерческих препаратов. При наличии гипергомоцистеинемии эффективны препараты, содержащие высокие дозы фолиевой кислоты и витамин В12 (Ангиовит, Пентовит), до нормализации уровня гомоцистеина, в дальнейшем профилактический прием этих препаратов.

В подавляющем большинстве случаев имеет место комбинированная форма гематогенной тромбофилии, поэтому в подобных ситуациях при сочетании дефи-

цита физиологических антикоагулянтов, гипергомоцистеинемии, гиперагрегационного синдрома с другими клинически значимыми тромбогенными факторами, помимо указанной выше специфической терапии необходимо назначение оральных антикоагулянтов.

Таким образом, своевременная диагностика варианта гематогенной тромбофилии и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

#### **Конфликт интересов**

*Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи*

#### **Conflict of interest**

*The author declare no conflict of interest*

#### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice, 5th ed. / Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. George J.N., Goldhaber S.Z. (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1827 p. ISBN: 0-7817-4996-4
2. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Meeting. Geneva: WHO, 1995. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60879>
3. Bates S.M., Greer I., Pabinger I. Sofaer S., Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol.133, Suppl. 6. P.844–886. doi: 10.1378/chest.08-0761
4. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П.Момот, Л.П.Цыпкина, И.А.Тараненко и др.; под науч. ред. А.П. Момота. Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун-та, 2011. 138 с. ISBN: 978-5-7904-1176-2
5. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2005. Vol.105, №1. P.182–192. doi: 10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т.9, №4-2. С.1–52.
7. Васильев С.А., Марголин О.В., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С. Рекомендации по диагностике и лечению тромбозов при тромбофилиях // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под. ред. В.Г.Савченко. М.: Практика, 2018. С.391–400. ISBN: 978-5-89816-164-4
8. Diener H.C., Connolly S., Ezekowitz M.D., Wallentin L., Reilly P.A., Yang S., Xavier D., Di Pasquale G., Yusuf S. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial // Lancet Neurol. 2010. Vol.9, №12. P.1157–1163. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol.365, №10. P.883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Gerdle B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol.365, №11. P.981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
11. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L., Suri R.M., Ereth M.H., Schaff H.V. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol.14, №6. P.1410–1416. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.011
12. Gorst-Rasmussen A., Lip G.Y.H., Larsen T.B. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2016. Vol.25, №11.

P.1236–1244. doi: 10.1002/pds.4034

13. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Hsueh Y.H., Izem R., Southworth M.R., Wei Y., Liao J., Goulding M.R. Mott K., Chillarige Y., MaCurdy T.E., Worrall C., Kelman J.A. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation // *JAMA Intern. Med.* 2016. Vol.176, №11. P.1662–1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954

14. Reilly P.A., van Ryn J., Grottke O., Glund S., Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects // *Am. J. Med.* 2016. Vol.129, Suppl.11. P.64–72. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>

15. Войцеховский В.В. Особенности проведения инвазивных вмешательств и остановки кровотечения у пациентов, получающих терапию дабигатраном // *Амурский медицинский журнал.* 2018. №4(24). С.64–73. doi: 10.22448/AMJ.2018.4.64-73

## REFERENCES

1. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. George J.N., Goldhaber S.Z., editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. ISBN: 0-7817-4996-4

2. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Meeting. Geneva: WHO; 1995. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60879>

3. Bates S.M., Greer I., Pabinger I. Sofaer S., Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl. 6):S844–S886. doi: 10.1378/chest.08-0761

4. Momot A.P., editor. Modern methods for recognizing the state of thrombotic readiness. Barnaul; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-7904-1176-2

5. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(1):182–192. doi: 10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9

6. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya* 2015; 9(4-2):1–52 (in Russian).

7. Vasiliev S.A., Margolin O.V., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S. Recommendations for the diagnosis and treatment of thrombosis in thrombophilia. In: Savchenko V.G., editor. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Moscow: Praktika; 2018:391–400 (in Russian). ISBN: 978-5-89816-164-4

8. Diener H.C., Connolly S., Ezekowitz M.D., Wallentin L., Reilly P.A., Yang S., Xavier D., Di Pasquale G., Yusuf S. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(12):1157–1163. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X

9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Gerdas M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

11. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L., Suri R.M., Ereth M.H., Schaff H.V. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 14(6):1410–1416. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.011

12. Gorst-Rasmussen A., Lip G.Y.H., Larsen T.B. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2016; 25(11):1236–1244. doi: 10.1002/pds.4034

13. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Hsueh Y.H., Izem R., Southworth M.R., Wei Y., Liao J., Goulding M.R. Mott K., Chillarige Y., MaCurdy T.E., Worrall C., Kelman J.A. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(11):1662–1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954

14. Reilly P.A., van Ryn J., Grottke O., Glund S., Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am. J. Med.* 2016; 129(11S):S64–S72. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>

15. Voytsekhovskiy V.V. Peculiarities of carrying out invasive interventions and stopping bleeding in patients getting dabigatran therapy. *Amur Medical Journal* 2018; (4):64–73 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2018.4.64-73

---

**Информация об авторах:**

**Валерий Владимирович Войцеховский**, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [voitsehovskij@yandex.ru](mailto:voitsehovskij@yandex.ru)

**Author information:**

**Valeriy V. Voytsekhovskiy**, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: [voitsehovskij@yandex.ru](mailto:voitsehovskij@yandex.ru)

---

*Поступила 01.02.2021*

*Принята к печати 15.02.2021*

*Received February 01, 2021*

*Accepted February 15, 2021*

---