



© СС Коллектив авторов, 2019  
УДК 616.12-008.313.2+616.831-005.1]-08:615.273.53  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56

Е. И. Баранова\*, В. А. Ионин, А. А. Кацап, О. С. Колесник, Е. В. Лебедева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА (обзор литературы)

Поступила в редакцию 04.10.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

Литературный обзор посвящен проблеме безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Обсуждаются критерии оценки риска кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами, способы предупреждения больших кровотечений (внутричерепных, желудочно-кишечных) на фоне этой терапии, а также тактика ведения больных с кровотечениями, возникшими на фоне прямых оральных антикоагулянтов. Особое внимание уделяется выбору прямого орального антикоагулянта, значению доступного антагониста действия дабигатрана — идаруцизумаба, показаниям к применению этого препарата.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, безопасность, кровотечение, идаруцизумаб

**Для цитирования:** Баранова Е. И., Ионин В. А., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В. Безопасность лечения прямыми оральными антикоагулянтами больных с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):43–56. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56.

\* **Автор для связи:** Елена Ивановна Баранова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

Elena I. Baranova\*, Valerii A. Ionin, Anna A. Katsap, Olga S. Kolesnik, Elena V. Lebedeva

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF STROKE (review of literature)

Received 04.10.19; accepted 28.10.19

### Summary

Review discusses the problem of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants safety in patients with non-valvular atrial fibrillation. Bleeding risk assessment while applying anticoagulant therapy, preventive methods for major bleeding (intracranial, gastro-intestinal) during this therapy as well as the strategy of treating patients with bleedings occurring on direct oral anticoagulants intake are discussed in this review. Special attention is paid to the choice of direct oral anticoagulant, the importance of specific antagonist of dabigatran — idarucizumab and indications for its clinical application

**Keywords:** atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, safety, bleeding, idarucizumab

**For citation:** Baranova E. I., Ionin V. A., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V. Safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and high risk of stroke (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):43–56. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56.

\* **Corresponding author:** Elena I. Baranova, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема фибрилляции предсердий (ФП) и лечения больных с этой патологией в настоящее время приобретает особую актуальность в связи с большой распространенностью данной аритмии и новыми препаратами, появившимися в последнее десятилетие, снижающими риск развития осложнений ФП.

ФП — наиболее распространенное суправентрикулярное устойчивое нарушение ритма, диагностируемое у 3 % взрослого населения старше 20 лет [1]. В последние десятилетия распространенность ФП неуклонно растет и существует предположение, что к 2060 г. она увеличится в 2 раза [2]. ФП представляет собой не только серьезную медицинскую, но и социальную проблему, так как эта аритмия — важнейший фактор риска ишемического (кардиоэмболического) инсульта и увеличивает вероятность развития как хронической сердечной недостаточности, так и острых коронарных событий [3, 4].

В соответствии со стратегией лечения больных с ФП, представленной в Рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016), одно из основных направлений терапии больных с ФП — профилактика инсульта и системных эмболий с помощью терапии антикоагулянтами у больных с высоким риском развития этих осложнений [5]. Согласно этим рекомендациям, терапия оральными антикоагулянтами показана всем мужчинам с неклапанной ФП, имеющим 2 и более баллов, и женщинам, имеющим 3 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (класс I).

При выборе орального антикоагулянта при отсутствии противопоказаний (механический протез клапана, тяжелый и умеренный стеноз митрального клапана) следует отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК). Именно эти препараты — дабигатран, апиксабан и ривароскабан — должны рассматриваться при неклапанной ФП в первую очередь (класс I) [5]. В основе этих рекомендаций лежат убедительные доказательства, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE [6–8]. В этих РКИ доказано, что все ПОАК не менее эффективно, чем варфарин, предупреждают инсульт и системные эмболии и более безопасны, чем варфарин, так как частота геморрагических инсультов на фоне их применения ниже, чем на фоне лечения варфарином [6–8]. При этом следует отметить, что только терапия дабигатраном лучше, чем варфарин, предупреждает ишемический инсульт (исследование RE-LY) [6]. В опубликованных в 2018 г. практических рекомендациях по применению прямых оральным антикоагулянтам при ФП [9] подтверждается позиция этих лекарственных веществ в качестве препаратов выбора для профилактики инсульта и системных эмболий.

Вместе с тем выбор антикоагулянта, в том числе персонализированный выбор у конкретного пациента, — актуальная проблема, которую практикующие врачи (терапевты, кардиологи, неврологи) решают ежедневно. Наряду с общностью, ПОАК имеют и различия, касающиеся не только химического состава, кратности применения, фармакокинетики препаратов и путей их метаболизма [9].

Кроме этого, частота применения антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов с ФП явно недостаточна, многие пациенты не получают эффективную защиту от инсульта [10]. В значительной степени это обусловлено тем, что на фоне терапии антикоагулянтами нередко возникают кровотечения. У врачей опасений развития большого кровотечения на фоне применения оральным антикоагулянтам в 4 раза больше, чем опасений тромбоемболических осложнений [11]. Вместе с тем в настоящее время накоплено достаточное количество знаний, появились новые возможности — как снизить риск кровотечений и смерти от них на фоне применения ПОАК. Этой проблеме посвящен данный литературный обзор.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПОАК

В первую очередь, до начала терапии антикоагулянтом у больного с ФП целесообразно установить, насколько это лечение необходимо больному. Современные рекомендации дают четкие указания по этому поводу [5, 12]. Если по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациента 0 баллов, т. е. риск инсульта и системных эмболий минимален и не отличается значимо от риска развития этой патологии в популяции, то назначать этому пациенту антикоагулянты нецелесообразно (класс III) [5]. Такое неназначение антикоагулянта — важнейший метод профилактики осложнений, в том числе кровотечений. Если пациент имеет 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, то эта ситуация требует принятия особого решения, возможно, с участием пациента. Вместе с тем, по мнению авторов рекомендаций Европейского общества кардиологов (2018) [13], пациенту с ФП в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) антикоагулянты показаны даже в том случае, если АГ — единственный фактор риска инсульта.

## ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ И КОРРЕКЦИЯ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

На безопасность терапии ПОАК оказывает влияние оценка риска кровотечения с помощью шкалы HAS-BLED (табл. 1). Наличие 3 и более баллов по шкале позволяет отнести больного к категории высокого риска кровотечения. Эта шкала позволяет не только уточнить риск кровотечения, но и принять необходимые меры для его предупреждения.

При этом следует учесть, что высокий риск кровотечения не служит поводом для отказа от

Таблица 1

## Шкала риска кровотечений HAS-BLED

Table 1

## HAS-BLED score – risk of major bleeding

Признак	Число баллов
(H) Артериальная гипертензия, САД >160 мм рт. ст.	1
(A) Нарушение функции почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин $\geq 200$ мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней границы нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза выше верхних границ нормы АСТ/АЛТ) (1 балл за каждое)	1 + 1
(S) Инсульт	1
(B) Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям	1
(L) Лабиальное МНО	1
(E) Пожилой возраст (>65 лет)	1
(D) Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВП), или злоупотребление алкоголем (1 балл за каждое)	1 + 1

Примечание: максимальное число баллов – 9. Высокий риск кровотечения при сумме баллов  $\geq 3$ . САД – систолическое артериальное давление; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

применения терапии антикоагулянтами, так как инсульт представляет значимо большую опасность для больного с ФП. Рекомендации Европейского общества кардиологов (2016) [5] содержат перечень модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих терапию антикоагулянтами. Следует обратить особое внимание на модифицируемые и относительно модифицируемые факторы риска кровотечений (табл. 2). Перед началом терапии антикоагулянтами, в том числе ПОАК, целесообразно скорректировать модифицируемые факторы риска или снизить их значимость. В первую очередь, необходимо нормализовать уровень АД или снизить систолическое АД до уровня менее 160 мм рт. ст. Европейские рекомендации по ведению больных с АГ [13] в сочетании с ФП советуют применять оральные антикоагулянты с осторожностью у пациентов со значительно повышенным АД (САД  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 100$  мм рт. ст.). При этом целью лечения больных должно быть снижение САД менее 140 мм рт. ст., целесообразно также оценить возможность снижения САД менее 130 мм рт. ст. Если это невозможно, пациенты должны быть информированы и принять взвешенное решение, основанное на том, что профилактика инсульта ассоциирована с повышением риска кровотечения [13].

### ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПОАК

На фоне антикоагулянтной терапии у больных ФП существенно возрастает риск кровотечений, на фоне применения ПОАК наиболее часто возникают внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения [6–8]. Наиболее опасные крово-

течения – внутричерепные, в том числе спонтанные и спровоцированные травмой [14]. По статистике, частота таких внутричерепных геморрагий у пациентов, получающих антикоагулянты, составляет около 4 % в год, что примерно в 10 раз больше, чем в общей популяции [15]. На фоне применения ПОАК частота внутричерепных геморрагий, геморрагических инсультов меньше, чем при лечении варфарином, что делает именно ПОАК предпочтительными препаратами в лечении больных с ФП [6–8]. Это объясняется несколькими обстоятельствами, в первую очередь, отсутствием на фоне применения ПОАК значимой вариабельности антикоагулянтной активности, присущей варфарину и другим антагонистам витамина К (АВК). В крупнейших рандомизированных клинических исследованиях, изучавших эффективность ПОАК в сравнении с варфарином, показатель, характеризующий среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне больных, получавших варфарин, составил 57–58 % (ARISTOTLE), 64 % (RE-LY) и 65–66 % (ROCKET-AF) [6–8].

### СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОАК И АНТИАГРЕГАНТОВ

Сочетанное применение антикоагулянтов с антиагрегантами повышает риск кровотечений: на фоне двойной антитромботической терапии большие кровотечения встречаются на 45–95 % чаще, чем при монотерапии, а на фоне тройной антитромботической терапии – в 4–5 раз чаще [16]. Для сочетанного применения антикоагулянтов с антиагрегантами при ФП должны быть строгие показания. В частности, комбинированная терапия показана после острого коронарного синдрома (ОКС), после экстренного и планового

Таблица 2

**Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих терапию антикоагулянтами**

Table 2

**Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation**

Модифицируемые и относительно модифицируемые	Немодифицируемые
Плохо контролируемая АГ (САД >160 мм рт. ст.)	Возраст >65 лет
Лабильное МНО (<60 % измерений)	Большие кровотечения в анамнезе
Сопутствующий прием препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антиагреганты, НПВП)	Перенесенный инсульт
Избыточное употребление алкоголя (>8 доз в неделю)	Заболевания почек, требующие проведения гемодиализа, или проведенная трансплантация почки
Анемия	Цирроз печени
Нарушение функции почек	Злокачественные новообразования
Нарушение функции печени	Генетические факторы
Снижение числа или нарушение функции тромбоцитов	

стентирования коронарных артерий, так как монотерапия антикоагулянтом не предупреждает развитие тромбоза стента [17]. Большинству пациентов после ОКС на период от 1 до 6 месяцев показана тройная антитромботическая терапия (антикоагулянт в сочетании с аспирином и Клопидогрелем), которая затем меняется на двойную терапию, продолжающуюся до года [17]. Вместе с тем эксперты Европейского общества кардиологов (2018) рекомендуют применение двойной антитромботической терапии (антикоагулянт и антиагрегант) с первых дней после ОКС у больных с очень высоким риском кровотечения с целью снижения его риска [17]. Американские рекомендации по ведению пациентов с ФП (2019) постулируют, что двойную терапию (антикоагулянт и антиагрегант) следует применять у большинства пациентов, так как она сопровождается меньшим риском кровотечений, чем тройная антитромботическая терапия, но принципиально не уступает стратегии тройной терапии в эффективности [12]. Это заключение сделано после анализа результатов ряда исследований, сравнивших безопасность и эффективность двойной антитромботической терапии в сравнении с тройной терапией после ОКС или планового стентирования (RE-DUAL PCI, PIONEER AF, WOEST, AUGUSTUS). Эти исследования показали, что двойная терапия более безопасна — сопровождается меньшим числом кровотечений. При этом терапия дабигатраном в сочетании с Клопидогрелем или Тикагрелором не менее эффективна, чем тройная антитромботическая терапия, основанная на варфарине (время терапевтического диапазона — 64 %) — нет отличий в частоте развития комбинированной конечной точки (смерть, тромбоз эмболия, незапланированная реваскуляризация) (RE-DUAL PCI). Данные исследования AUGUSTUS свидетельствуют, что комбинированная точка (смерть и госпитализации) на

фоне сочетанной терапии с апиксабаном встречалась реже, чем на комбинации с варфарином, но среднее время терапевтического диапазона на варфарине в AUGUSTUS было низким — 56 %, что ниже рекомендованного для антагонистов витамина К (более 60 %). Следовательно, необходимо тщательно взвешивать назначение комбинированной антитромботической терапии и, при наличии показаний, выбирать оптимальную двойную терапию.

**ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ХБП) И ПОАК**

Функция почек должна быть оценена у каждого больного с ФП, которому планируется назначение ПОАК, исходно и в процессе лечения этими препаратами, так как все ПОАК частично выводятся почками и при дисфункции почек может потребоваться снижение доз этих препаратов. Контроль функции почек следует проводить не реже 1 раза в год, а при ХБП кратность контроля функции почек следует определять по формуле:

$\text{клиренс креатинина (КК)} / 10 = \text{интервал (в месяцах)}$  для контроля функции почек.

Например, при клиренсе креатинина (КК) 60 мл/мин лабораторный контроль нужно проводить 1 раз в 6 месяцев, если 40 мл/мин — 1 раз в 4 месяца [9]. Наличие ХБП значительно повышает риск кровотечений и требует снижения доз некоторых ПОАК. При клиренсе креатинина менее 50 мл/мин ривароксабан используется в сниженной дозе — 15 мг в сутки, дабигатран и апиксабан могут применяться в полной дозе, если нет дополнительных условий для снижения дозы (для дабигатрана — возраст  $\geq 80$  лет, применение верапамила, а для апиксабана — наличие двух из следующих признаков: вес  $\leq 60$  кг, возраст  $\geq 80$  лет и креатинин  $\geq 133$  мкмоль/л) [9].

Анализ 5 рандомизированных исследований, включавших 13 878 пациентов с ФП и умеренной

ХБП (КК – 30–50 мл/мин), получавших ПОАК или варфарин, показал, что эффективность наиболее высока у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день, а безопасность – у эдоксабана, аписабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день [19]. Европейские рекомендации по применению ПОАК постулируют, что все ПОАК продемонстрировали эффективность и безопасность у больных с легкой и умеренной ХБП [9].

### НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ПОАК

У больных с ФП до начала терапии ПОАК следует оценивать функцию печени, так как при патологии печени (цирроз, хронический гепатит) нередко имеет место коагулопатия [12]. Возможность применения ПОАК оценивают в соответствии со шкалой Чайлд – Пью: при наличии 5–6 баллов по шкале Чайлд – Пью можно использовать все ПОАК без снижения дозы, наличие 7–9 баллов – противопоказание для применения ривароксабана, а дабигатран и аписабан можно применять, но в сниженных дозах [9]. 10 и более баллов по шкале Чайлд – Пью – противопоказание для всех антикоагулянтов, в том числе ПОАК [9].

### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПОАК

В реальной клинической практике желудочно-кишечные (ЖК) кровотечения относятся к числу наиболее часто встречающихся кровотечений на фоне терапии ПОАК и АВК у больных с ФП [18]. Большие ЖК-кровотечения встречаются у 1–4 % больных в год, принимающих антикоагулянты, из них в 10 % случаев кровотечение заканчивается летальным исходом [20]. При этом кровотечения возникают не только из верхних, но и из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [21, 22]. При выборе ПОАК следует учесть тот факт, что частота ЖК-кровотечений при их использовании различается. Субанализ крупных РКИ, проведенный G. Lip в 2014 г. [23], показал, что частота больших ЖК-кровотечений на фоне терапии дабигатраном, назначенным в соответствии с инструкцией по применению этого препарата, сопоставима с частотой ЖК-кровотечений на фоне применения варфарина. Аналогичные данные получены для аписабана, а использование ривароксабана сопровождалось развитием большего числа кровотечений, чем на фоне лечения варфарином [7, 8, 23]. Следовательно, при высоком риске ЖК-кровотечений не следует применять ривароксабан. Чтобы снизить риск ЖК-кровотечений на фоне применения ПОАК, следует учесть наличие у больного факторов риска ЖК-кровотечений.

*Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами* [24–26]:

– желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;

– язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе;

– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит;

– гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*;

– предшествующая патология кишечника, в том числе воспалительные заболевания, дивертикулез, геморрой, ангиодисплазия;

– новообразования ЖКТ в анамнезе;

– возраст старше 65 лет;

– вес менее 50–60 кг;

– применение НПВП, антиагрегантов и других препаратов, оказывающих повреждающее воздействие на слизистую;

– нарушение функции почек (СКФ менее 50 мл/мин);

– использование высоких доз ПОАК;

–  $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов обоснованно считается фактором риска ЖК-кровотечений [24]. До начала терапии антикоагулянтами целесообразно оценить, насколько необходимо лечение НПВП пациенту, постараться свести к минимуму длительность этой терапии и выбрать наиболее безопасный препарат с точки зрения ЖК-осложнений. При необходимости применять НПВП следует к лечению добавить ингибитор протонной помпы или  $H_2$ -гистаминоблокатор, что снижает риск ЖК-кровотечений на 50–85 % [27]. Еще один возможный способ решения проблемы – использование обезболивающих препаратов иного механизма действия, в частности, опиоидов [26]. Следует отметить, что большинство ЖК-кровотечений на фоне ПОАК или варфарина возникают в 1-й год (нередко в 1-й месяц) после начала лечения, т. е. антикоагулянты нередко выявляют предшествующую патологию, которая не была диагностирована у больного ранее, нередко это онкопатология [28, 29]. Исходя из этого, перед началом терапии антикоагулянтами следует провести ряд лабораторных и, при необходимости, инструментальных исследований с целью выявления патологии ЖКТ.

*Исследования, которые необходимо провести для выявления патологии желудочно-кишечного тракта у больного, которому показаны ПОАК* [29]:

1) скрининг до начала терапии ПОАК/АВК:

– анализ крови (диагностика анемии, тромбоцитопении);

– анализ кала на скрытую кровь;

2) при выявлении анемии – поиск ее причины:

– диагностика геморроя;

– фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС);

– фиброколоноскопия;

3) анализ кала на кровь через 2–4 недели после начала ПОАК – ранняя диагностика рака;

4) фиброгастродуоденоскопия у пациентов высокого риска кровотечений.

Особое значение для безопасности больных, которым показаны антикоагулянты, имеет выявление анемии. Чаще всего при ФП встречается железодефицитная анемия, обусловленная хронической кровопотерей вследствие патологии ЖКТ. При этом нередко требуется выполнить не только ФЭГДС, но и фиброколоноскопию, которая позволит диагностировать рак толстой кишки, дивертикулез, внутренний геморрой и другие заболевания [29]. При выявлении очевидной причины железодефицитной анемии необходимо лечить заболевание, лежащее в ее основе (хирургически, консервативно), а затем назначать антикоагулянты. Существует точка зрения, что ФЭГДС следует выполнять всем пациентам до назначения оральных антикоагулянтов, так как этот метод выявляет патологию, предрасполагающую к ЖК-кровотечениям [30]. В исследовании, проведенном в университетской клинике [30], у 46 % больных с ФП, которым была выполнена ФЭГДС, диагностирована эта патология, в том числе рак пищевода, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода, эрозивный гастрит. У большинства этих пациентов отсутствовали клинические и лабораторные признаки ЖК-патологии.

В дальнейшем при диспансерном наблюдении за больным следует ежегодно повторять клинический анализ крови и анализ кала на скрытую кровь [29].

*Показания для назначения ингибиторов протонной помпы пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию, с риском кровотечения выше среднего [27]:*

- 1) язвенная болезнь в анамнезе;
- 2) ЖК-кровотечение в анамнезе;
- 3) терапия антикоагулянтами;
- 4) длительное применение НПВП/глюкокортикоидов;
- 5) наличие 2 и более факторов из следующих:
  - возраст  $\geq 65$  лет;
  - диспепсия;
  - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
  - носительство *Helicobacter pylori*;
  - хроническая алкогольная интоксикация.

Следовательно, гастропротекторы нередко показаны больным на фоне ПОАК.

#### **ДРУГИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПОАК**

Вместе с тем, даже модифицируя все потенциально обратимые факторы риска кровотечений, невозможно предотвратить развитие этих осложнений на фоне терапии антикоагулянтами. Кровотечения могут возникать даже без применения антикоагулянтов (внутричерепные геморагии, травмы, желудочно-кишечные кровотечения), антикоагулянты существенно увеличивают риск развития кровотечений, в том числе угрожающих жизни или фатальных. Наиболее часто на фоне ПОАК возникают ЖК-кровотечения, а

2-е место по частоте занимают внутричерепные кровоизлияния (геморрагический инсульт, посттравматическое кровоизлияние) [6–8]. Кроме этих осложнений, у больных, принимающих ПОАК, могут наблюдаться и другие кровотечения, представляющие угрозу для жизни пациентов, в частности, в полость перикарда после инвазивных вмешательств на сердце (коронароангиография, радиочастотная изоляция устьев легочных вен) и др. [6–8]. У больных, получающих ПОАК, кровотечения также могут возникать вследствие травм, особенно вследствие падений, столь характерных для пациентов пожилого и старческого возраста, которые особенно часто принимают ПОАК. Кроме того, травмы и сопутствующие им большие, в том числе угрожающие жизни, кровотечения могут возникать в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, любого возраста и независимо от исходного риска кровотечения.

#### **ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ПОАК**

В связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований по определению тактики при кровотечениях у больных, получающих ПОАК, принципы терапии в этой ситуации основаны на мнении экспертов и на ограниченных клинических данных. Практические рекомендации по использованию ПОАК у больных с неклапанной ФП (2018) содержат раздел по тактике ведения пациентов с кровотечениями, которая зависит от тяжести кровотечения и его локализации [9].

У больного с кровотечением на фоне ПОАК необходимо оценить:

- параметры гемодинамики;
- тяжесть кровотечения;
- локализацию кровотечения;
- какой ПОАК получает больной, в какой дозе;
- время приема последней дозы препарата;
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит);
- параметры коагуляции;
- функцию почек;
- функцию печени.

Следует оценить тяжесть кровотечения (легкое или умеренное, тяжелое, но не угрожающее жизни больного, и угрожающее жизни больного) (рисунок).

При умеренном кровотечении целесообразно отложить или отменить прием следующей дозы ПОАК, проанализировать сопутствующую терапию (антиагреганты, НПВП, глюкокортикоиды) и, при возможности, отменить эти препараты; уточнить источник кровотечения, оценить выбор ПОАК, его дозу [9].

При тяжелом, но не угрожающем жизни кровотечении следует дополнительно применить



Ведение пациентов с кровотечением на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов [9, адаптированный]:  
 \* – в России не зарегистрирован; КПК – концентрат протромбинового комплекса; аКПК – активированный концентрат протромбинового комплекса

Management of bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants [9, adapted]: \* – unregistered in Russia; КПК – prothrombin complex concentrate; аКПК – activated prothrombin complex concentrate

механическую компрессию, эндоскопический гемостаз, введение жидкостей, введение эритроцитарной массы и поддерживать адекватный диурез для выведения ПОАК с мочой. Если пациент получал дабигатран, следует рассмотреть необходимость введения идаруцизумаба, а если этот препарат недоступен – применить гемодиализ [9].

При угрожающем жизни кровотечении следует применить те же действия, как и при тяжелом кровотечении. Если больной принимал дабигатран, необходимо немедленно ввести идаруцизумаб. Если пациент принимал антагонисты Ха-фактора, ввести Андексанет-альфа (препарат не зарегистрирован в России и может оказывать протромбогенное действие).

При отсутствии специфических антагонистов ПОАК следует иметь в виду возможность при-

менения концентрата протромбинового комплекса (КПК) и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК) [9]. КПК – высокоочищенный концентрат витамин-К-зависимых коагуляционных факторов – и активированный КПК теоретически могут быть использованы в экстренных клинических ситуациях, когда необходимо прекратить действие ПОАК. Обычно КПК вводится в дозе 25 – 50 МЕ/кг веса, затем дополнительно 25 МЕ/кг веса в случае продолжающегося кровотечения, максимальная доза – 200 МЕ/кг веса. Однако, учитывая недостаток клинических данных, в настоящее время отсутствует консенсус, касающийся дозирования КПК [31]. Передозировка этих препаратов может вызвать гиперкоагуляцию и тромботические осложнения. Свежезамороженная плазма не рекомендована для быстрого

прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК [32]. Это связано с тем, что для подавления активности тромбина или Ха-фактора необходимо введение больших объемов плазмы, которые могут вызывать перегрузку объемом, аллергические реакции и трансфузионные повреждения легких.

Следовательно, при тяжелых неконтролируемых кровотечениях и при кровотечениях, угрожающих жизни, у больных с ФП, принимающих ПОАК, применение специфических антагонистов ПОАК приоритетно. В случае применения дабигатрана идаруцизумаб в этой ситуации — терапия первого выбора.

### АНТАГОНИСТЫ ПОАК

Отсутствие блокатора действия ПОАК, который может быстро прекратить антикоагулянтный эффект препарата, считалось ранее существенным недостатком ПОАК [33]. В настоящее время ситуация изменилась — появились препараты, способные специфически блокировать антикоагулянтный эффект ПОАК [34–36].

*Идаруцизумаб* — антагонист дабигатрана. В настоящее время в России зарегистрирован и одобрен для практического применения специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб (Праксбайнд®). Идаруцизумаб — фрагмент моноклонального антитела, специфически связывает дабигатран, при этом сродство идаруцизумаба к дабигатрану в 350 раз сильнее, чем дабигатрана к тромбину [37]. Идаруцизумаб оказывает быстрое, обратимое действие, связывая дабигатран и прекращая его антикоагулянтный эффект непосредственно после внутривенного введения [37].

Идаруцизумаб одобрен для экстренного блокирования действия дабигатрана американскими и европейскими регуляторными органами (FDA и EMA). Основанием для одобрения клинического применения идаруцизумаба послужили результаты исследования RE-VERSE AD (Study of the RE-VERSal Effects of idarucizumab in patients on Active Dabigatran) [35], которое продемонстрировало быстрое и полное прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов с неконтролируемым или с угрожающим жизни кровотечением и у больных, которым необходимо было выполнить экстренную операцию/процедуру. Среди пациентов с большим кровотечением у 67 % зарегистрировано прекращение кровотечения в течение 24 ч, медиана достижения времени гемостаза — 2,5 ч. Среди 197 пациентов, которым было выполнено срочное хирургическое вмешательство, нормальный гемостаз был у 93,4 % пациентов [35]. В исследовании RE-VERSE AD [35] в 32,6 % случаев идаруцизумаб был введен в связи с внутричерепным кровотечением. Ранее в исследовании, выполненном у здоровых добровольцев, показано, что идаруцизумаб, введенный внутривенно в течение

5 мин, немедленно дозозависимо прекращал антикоагулянтный эффект дабигатрана, независимо от возраста обследованных и функции почек [37, 38]. При этом введение идаруцизумаба хорошо переносилось и не сопровождалось прокоагулянтным изменением параметров коагуляции [39, 40].

К настоящему времени накоплен опыт применения идаруцизумаба в реальной клинической практике. В ретроспективном исследовании, выполненном в Нидерландах, обобщен опыт применения идаруцизумаба у 88 пациентов: в 60 % случаев препарат был применен в связи с тяжелым кровотечением, и лечение идаруцизумабом ассоциировалось с меньшим риском смерти, чем у пациентов с неэффективным гемостазом [41]. Показано положительное влияние идаруцизумаба при геморрагическом инсульте [42, 43].

Практическое применение идаруцизумаба, описанное J. W. Eikelboom et al. [44] в 2018 г., приведено в табл. 3.

*Условия, при которых применение идаруцизумаба оправдано (Рекомендации Международного общества по тромбозу и гемостазу):*

- 1) неконтролируемое большое кровотечение;
- 2) кровотечение в критический орган или в замкнутое пространство (интраспинальное, интраокулярное, перикардальное, легочное, ретроперитонеальное, интрамускулярное с синдромом сдавления);
- 3) продолжающееся большое кровотечение или риск повторного большого кровотечения из-за сниженного клиренса дабигатрана;
- 4) необходимость экстренной операции или процедуры, которая не может быть отложена минимум на 8 ч (или на время клиренса препарата в зависимости от функции почек);
- 5) признаки наличия дабигатрана в крови:
  - последний прием дабигатрана менее 72 ч назад;
  - увеличенные показатели АЧТВ, экаринового времени, разведенного тромбинового времени.

Как следует из Рекомендаций, введение идаруцизумаба показано не только при неконтролируемом кровотечении, но и при необходимости экстренной операции или процедуры. У пациентов, получающих ПОАК, инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство высокого риска кровотечения следует отложить, если это возможно, как минимум, на 24 ч, а при сниженной функции почек — отложить до 96 ч. Если хирургическое вмешательство нельзя отложить, как минимум, на 8 ч, а коагуляционный статус свидетельствует о высоком риске кровотечения, то для выполнения экстренной операции следует применить антагонист (при приеме дабигатрана — идаруцизумаб). Для получающих дабигатран следует иметь в виду гемодиализ, если инвазивное вмешательство можно отложить на 12 ч, а идаруцизумаб недоступен [44].



Таблица 3

## Практическое применение идаруцизумаба – блокатора действия дабигатрана [44]

Table 3

## Practical application of idarucizumab – dabigatran antagonist [44]

Препарат	Два флакона по 2,5 г идаруцизумаба в 50 мл раствора
Способ введения	Внутривенно капельно за 5–10 мин каждый флакон или болюсом
Дозы	Рекомендованная доза – 5 г (2×2,5 г). Введение второй дозы в 5 г можно рассмотреть, если есть клинические показания. Не требуется коррекции дозы для больных с ХБП и для пациентов старше 65 лет
Возобновление анти-тромботической терапии после применения идаруцизумаба	Возобновление терапии дабигатраном этексилатом или другим антитромботическим агентом возможно спустя 24 ч после применения идаруцизумаба, если пациент клинически стабилен и имеет адекватный гемостаз
Осторожность в применении	Гиперчувствительность: риск применения идаруцизумаба у больных с известной гиперчувствительностью к препарату следует взвесить в зависимости от потенциальной выгоды применения. Если возникает анафилактическая реакция, введение препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение. Наследственная непереносимость фруктозы. Рекомендованная доза идаруцизумаба содержит 4 г сорбитола. У пациента с непереносимостью фруктозы введение сорбитола ассоциируется с серьезными побочными реакциями
Исследование уровня протеинурии	Внутривенное введение идаруцизумаба может вызвать транзиторную протеинурию, что является следствием нагрузки протеином, но не является следствием повреждения почек
Взаимодействие с другими препаратами	Нет взаимодействия с другими факторами коагуляции, с концентратом протромбинового комплекса (КПК), с активированным КПК, с рекомбинантным VIIa-фактором, нет взаимодействия с другими антикоагулянтами

К экстренным ситуациям в хирургии относятся ущемление вентральной грыжи, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), осложненная острым холециститом, острый аппендицит, перфоративная язва, кишечная непроходимость, перитонит и др. Патология эта широко распространена, в частности, частота встречаемости ЖКБ в общей популяции Москвы составляет 37,6 %, а среди лиц старше 60 лет – у 69 % женщин и у 31 % мужчин [45]. В исследовании RE-VERSE AD [35] показано, что нормальный гемостаз был у 93,4 % пациентов, которым выполнялось экстренное хирургическое вмешательство. В реальной практике введение идаруцизумаба позволило выполнить экстренное хирургическое вмешательство всем пациентам, получавшим дабигатран [41, 46].

Еще одна частая ситуация, возникающая в реальной жизни, особенно у пожилых пациентов, в том числе у принимающих ПОАК, – травмы, обусловленные падениями, ДТП и т. д. Выполнение экстренных хирургических вмешательств при травмах, сопровождающихся большими кровотечениями или геморрагиями в жизненно важный орган, на фоне действия ПОАК возможно только после введения антагониста. Следовательно, в настоящее время в России это возможно лишь в том случае, если больной принимает дабигатран. Опыт эффективного лечения таких пациентов имеется, в частности, описана успешная краниотомия и удаление внутричерепной гематомы пациенту с ФП, принимавшему дабигатран и пострадавшему в ДТП [47].

Несмотря на применение ПОАК у больных ФП, эта терапия не гарантирует абсолютную защиту пациента от ишемического инсульта. При развитии ишемического инсульта больному показано проведение тромболитика в течение 4,5 ч от появления неврологических симптомов. Однако больному, получающему антикоагулянты, тромболитик противопоказан. Шанс на адекватное лечение в настоящее время имеют только пациенты, получающие дабигатран, в случае введения им идаруцизумаба и последующего проведения тромболитика. Алгоритм блокады действия дабигатрана с помощью идаруцизумаба и последующий внутривенный тромболитик в случае развития ишемического инсульта был одобрен для идаруцизумаба и рекомбинантного активатора тканевого плазминогена [48, 49]. После одобрения идаруцизумаба к применению в США, Европе и в Австралии опубликованы данные по эффективному и безопасному проведению тромболитика при ишемическом инсульте пациентам, получавшим дабигатран, после введения идаруцизумаба [43, 50, 51].

В настоящее время существует и антагонист ингибиторов Ха-фактора – Андексанет-альфа, однако этот препарат имеет ряд принципиальных отличий от идаруцизумаба: вводится внутривенно болюсно, а затем внутривенно капельно в течение 2 ч, имеет только одно показание – угрожающее жизни и не контролируемое кровотечение. Кроме этого, Андексанет-альфа не зарегистрирован в Российской Федерации. Сравнение антагонистов

Таблица 4

## Антагонисты прямых оральных антикоагулянтов [52–54]

Table 4

## Antagonists of non-vitamin K oral anticoagulants [52–54]

Характеристика	Идаруцизумаб (Праксбайнд®)	Андексанет-альфа
Антагонист какого антикоагулянта?	Дабигатрана	Апиксабана
Исследование	RE-VERSE AD	ANNEXA-4
Показание для применения	1. Угрожающее жизни и не контролируемое кровотечение. 2. Неотложная операция или процедура	1. Угрожающее жизни и не контролируемое кровотечение
Протромбогенность	Нет	Возможна
Путь введения	В/в болюсно (5–10 мин)	В/в болюсно + в/в капельно (120 мин)
Доза	5,0 г	400–800 мг в зависимости от дозы ПОАК
Одобен FDA	Да	Да
Одобен ЕМЕА	Да	Да
Исследован в реальной практике	Да	Ограниченно
Зарегистрирован в России	Да	Нет

Примечание: FDA (Food and Drug Administration) – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США); ЕМЕА (European Medicines Agency) – Европейское агентство лекарственных средств (Европа); в/в – внутривенно.

прямых оральных антикоагулянтов приведено в табл. 4.

Таким образом, чтобы повысить безопасность назначения ПОАК у больных с неклапанной ФП, необходимо знать следующие способы.

Способы повышения безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами у больных с ФП:

- 1) назначать ПОАК строго при наличии показаний (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc);
- 2) оценивать риск кровотечений (шкала HAS-BLED);
- 3) анализировать факторы риска кровотечений и оказывать влияние на модифицируемые;
- 4) оценить функцию почек;
- 5) оценить функцию печени;
- 6) выявлять патологию ЖКТ, которая может быть причиной кровотечения;
- 7) оценить необходимость добавления гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы, блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов);
- 8) проводить динамическое наблюдение за больным, оценивая функцию почек, печени, выявляя анемию и скрытую кровопотерю через ЖКТ;
- 9) назначать комбинированную терапию (ПОАК + антиагреганты) только по показаниям и в течение возможно короткого времени;
- 10) адекватно лечить кровотечения, оценивая их тяжесть и источник;
- 11) при назначении ПОАК учитывать наличие доступного специфического антагониста дабигатрана – идаруцизумаба.

Применение на практике этих действий, несомненно, позволит сделать антикоагулянтную терапию больных с неклапанной ФП более безопасной.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study / S. Bjorck, B. Palaszewski, L. Friberg, L. Bergfeldt // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 3103–3108. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002329>.
2. Krijthe B. P., Kunst A., Benjamin E. J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the Euroean Union, from 2000 to 2060 // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 35. – P. 2746–2751. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd280>.
3. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2014 Update. A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. 399–410. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12>.

4. Fisher M., Hill J. A. Ischemic Stroke Mandates Cross-Disciplinary Collaboration // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49. – P. 273–274. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020014>.
5. 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. – Vol. 37. – P. 2893–2962. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
6. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>.
7. Patel M., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
8. Granger C., Alexander J. H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 981–992. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.
9. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. 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 // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 1330–1393. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
10. Ионин В. А., Петрищева Е. Ю., Скуридин Д. С. и др. Антикоагулянтная терапия и компоненты метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Мед. совет.* – 2019. – № 5. – С. 60–63. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-60-63>.
11. Raparelli V., Proietti M., Candemi R. et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117, № 2. – P. 209–218. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-10-0757>.
12. 2019 AHA/ACC/HRS Focused updated of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 2. – P. e125–e151. Doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>.
13. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 143–228. Doi: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>.
14. Lu V. M., Phan K., Prashanth J. R. et al. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: a systematic review of the literature // *Clinical Neurol. Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 181. – P. 76–81. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.013>.
15. Schulman S. Bleeding complications and management on anticoagulant therapy // *Semin. Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 43, № 8. – P. 886–892. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602377>.
16. Fanaroff A. C., Hasselblad V., Roe M. T. et al. Anti-thrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and network meta-analysis // *Intern. Journ. of Cardiology*. – 2017. – Vol. 241. – P. 87–96. Doi: [10.1016/j.ijcard.2017.03.046](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.046).
17. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACN Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 40. – P. 87–165. Doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).
18. Ando G., Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systemic review and network meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 231. – P. 162–169. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.303>.
19. A district general hospital experience of patients receiving apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin for anticoagulation / L. Raiman, H. Antbring, A. Abu-Sitta, F. N. Al-Refaie // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P. 4733.
20. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management / M. Guerrouij, C. S. Uppal, A. Alklabi, J. D. Douketis // *J. Thromb Thrombolysis*. – 2011. – Vol. 31. – P. 419–423. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0536-7>.
21. Marmo R., Koch M., Cipolletta L. et al. Italian registry on upper gastrointestinal bleeding. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1294–1291. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.687>.
22. Strate L. L., Gralnek I. M. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111. – P. 459–474. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.41>.
23. Lip G. Y. H., Clemens A., Noack H. et al. Patient outcomes using European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111, № 5. – P. 933–942. Doi: <https://doi.org/10.1160/th13-09-0734>.
24. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика / Е. В. Мороз, А. Е. Каратеев, Е. В. Крюков, В. А. Чернецов // *Научно-практ. ревматология*. – 2017. – Т. 55, № 6. – С. 675–684.
25. Cheung K.-S., Leung W. K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 1954–1963. Doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>.
26. Zullo A., Hassan C., Radaelly F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents // *Ann. Gastroenterol.* 2017;30(1):7–14. Doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0096>.
27. Chan E. W., Lau W. C. Y., Leung W. K. et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 586–595. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>.
28. Pasin F., Testa S., Capone P. et al. Gastrointestinal bleeding during direct oral anticoagulants- anticoagulant therapy. Is there nothing so bad that is not good for something? // *Eur. J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 39. – P. e25–e26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.020>.
29. Flack K. F., Desai J., Kolb J. M. et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, № 5. – P. 682–690. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.011>.
30. Баранова Е. И., Филатова А. Г., Ионин В. А. Как снизить риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий? // *Рос. кардиол. журн.* – 2017. – Т. 10, № 150. – С. 124–132.
31. Grottke O., Aisenberg J., Bernstein R. et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20. – P. 115. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1275-8>.
32. Fries D., Giurea A., Guhl M. et al. Management of dabigatran-induced bleeding expert statement // *Wien Klin Wochenschr.* – 2013. – Vol. 125. – P. 721–729. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0430-3>.

33. Yeh C. H., Hogg K., Weitz J. I. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1056–1065. Doi: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.303397>.
34. Huisman M. V., Fanikos J. Idarucizumab and Factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129. – P. S89–S96. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.010>.
35. Pollack C. V. Jr., Reilly P. A., Ryan J. van et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 431–441. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>.
36. Proietti M., Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* – 2018. – Vol. 14. – P. 1483–1488. Doi: <http://doi.org/10.2147/TCRM.S140377>.
37. Glund S., Moschetti V., Norris S. et al. A randomized study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113. – P. 943–951. Doi: <https://doi.org/10.1160/th14-12-1080>.
38. 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 randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 680–690. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60732-2).
39. Glund S., Stangier J., Ryn J. van et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study // *Clin. Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56. – P. 41–54. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0417-0>.
40. Schmohl M., Glund S., Harada A. et al. Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 26. – P. 269–276. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-05-0385>.
41. Wall S. J. van der, Rein N. van, Bemt B. van der et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice // *EP Europace.* – 2019. – Vol. 21. – P. 414–420. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euy220>.
42. Sheikh-Taha M. Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2019. – Vol. 19. – P. 59–64. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0300-5>.
43. Idarucizumab in patients treated with dabigatran suffering cerebral ischemia or intracranial hemorrhage: a retrospective case series from Germany / P. Kermer, C. C. Eschenfelder, H. C. Diener, M. Grond // *Home Stroke.* – 2019. – Vol. 50, Suppl. 1. – Abstr. 84. Doi: [https://doi.org/10.1161/str.50.suppl\\_1.84](https://doi.org/10.1161/str.50.suppl_1.84).
44. Eikelboom J. W., Kozek-Langenecker S., Exadaktylos A. et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants // *Brit. J. Anaest.* – 2018. – Vol. 120, № 4. – P. 645–656. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082>.
45. Факторы риска, особенности клинического течения и распространенность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве / М. Е. Дорофеенков, Е. Д. Ли, О. О. Кузнецов, Ю. В. Конев // *Клин. геронтология.* – 2013. – № 3–4. – С. 30–35.
46. Brennan Y., Favaloro E., Pasalic L. et al. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran // *Int. Med. J.* – 2019. – Vol. 49. – P. 59–65. Doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13995>.
47. Maruyama S., Hayakawa K., Kanayama S. et al. Idarucizumab for a traumatic head injury patient taking dabigatran // *Int. J. Emergency Med.* – 2018. – Vol. 11. – P. 41–44. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12245-018-0202-y>.
48. Gawehn A., Ayari Y., Heuschkel C. et al. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2016. – Vol. 10. – P. 269. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-01601050-0>.
49. Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in case of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A nation case collection // *Int. Stroke.* – 2017. – Vol. 12. – P. 381–391. Doi: <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
50. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab // J. Berrouschof, A. Stoll, T. Hogg, C. C. Eschenfelder // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47. – P. 1936–1938. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013550>.
51. Mutzenbach J. S., Pikija S., Otto F. et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after reversal with idarucizumab: a case report // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2016. – Vol. 3. – P. 889–892. Doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.346>.
52. Heo Y. A. Andexanet-alfa: first global approval // *Drugs.* – 2018. – Vol. 78. – P. 1049–1055. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0940-4>.
53. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes / T. Steiner, M. Kohrmann, P. Schellinger, G. Tsivgoulis // *Journ. of Stroke.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 292–301. Doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2018.02250>.
54. Siddiqui F., Tafur A., Ramacciotti L. S. et al. Reversal of Factor Xa inhibitors by andexanet alfa may increase thrombogenesis compared to pretreatment values // *Clinical Applied Thrombosis Hemostasis.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1–7. Doi: <https://doi.org/10.1177/1076029619863493>.

## REFERENCES

- Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke.* 2013;44:3103–3108. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002329>.
- Krijthe B. P., Kunst A., Benjamin E. J., Lip G. Y. H., Franco O. H., Hofman A., Witteman C. M., Sticker B. H., Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the Euroean Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal.* 2013;34(35):2746–2751. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh280>.
- Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2014 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):399–410. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12>.
- Fisher M., Hill J. A. Ischemic Stroke Mandates Cross-Disciplinary Collaboration. *Stroke.* 2018;49:273–274. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020014>.
- 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;37:2893–2962. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>.
- Patel M., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
- Granger C., Alexander J. H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.

9. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. 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 J.* 2018;39:1330–1393. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
10. Ionin V. A., Petrishcheva E. Yu., Skuridin D. S., Bliznyuk O. I., Ivanova A. A., Filatova A. G., Ma I., Zaslavskaya E. L., Baranova E. I. Antikoagulyantnaya terapiya I komponenty metabolicheskogo sindroma u patsientov c fibrillatsiei predserdii. *Medical Council.* 2019;5:60–63. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-60-63>. (In Russ.).
11. Raparelli V., Proietti M., Candemi R., Lip G. Y. H., Lane D. A., Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):209–218. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-10-0757>.
12. 2019 AHA/ACC/HRS Focused updated of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125–e151. Doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>.
13. 2018 EOK/EOAG Rekomendatsii po lecheniu bolnykh s arterialnoi gipertensiei. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):143–228. Doi: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>. (In Russ.).
14. Lu V. M., Phan K., Prashanth J. R., Sharma S. V., Kasper E. M. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: a systematic review of the literature. *Clinical Neurol Neurosurgery.* 2019;181:76–81. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.013>.
15. Schulman S. Bleeding complications and management on anticoagulant therapy. *Semin. Thromb. Haemost.* 2017;43(8):886–892. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602377>.
16. Fanaroff A. C., Hasselblad V., Roe M. T., Bhatt D. L., James S. K. et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2017;241:87–96. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.046>.
17. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A. P. et al. 2018 ESC/EACN Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal.* 2018;40:87–165. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
18. Ando G., Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systemic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;231:162–169. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.303>.
19. Raiman L., Antbring H., Abu-Sitta A., Al-Refai F. N. A district general hospital experience of patients receiving apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin for anticoagulation. *Blood.* 2016;128:4733.
20. Guerrouij M., Uppal C. S., Alklabi A., Douketis J. D. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:419–423. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0536-7>.
21. Marmo R., Koch M., Cipolletta L. et al. Italian registry on upper gastrointestinal bleeding. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNEED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1294–1291. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.687>.
22. Strate L. L., Gralnek I. M. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:459–474. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.41>.
23. Lip G. Y. H., Clemens A., Noack H. et al. Patient outcomes using European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111(5):933–942. Doi: <https://doi.org/10.1160/th13-09-0734>.
24. Moroz E. V., Karateev A. E., Krukov E. V., Chernetsov B. A. Zheludochno-kishechnye krovotechenia pri ispolzovanii novykh peroralnykh antikoagulyantov: epidemiologia, factory riska, lechenie I profilaktika. *Rheumatology Science & Practice.* 2017;55(6):675–684. (In Russ.).
25. Cheung K.-S., Leung W. K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017 March 21;23(11):1954–1963. Doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>.
26. Zullo A., Hassan C., Radaelly F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):7–14. Doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0096>.
27. Chan E. W., Lau W. C. Y., Leung W. K., Mok M. T. S., He Y. et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology.* 2015;149:586–595. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>.
28. Pasin F., Testa S., Capone P., Iiritano E., Grassia R. Gastrointestinal bleeding during direct oral anticoagulants-anticoagulant therapy. Is there nothing so bad that is not good for something? *Eur J Intern Med.* 2017;39:e25–e26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.020>.
29. Flack K. F., Desai J., Kolb J. M., Chatterjee P., Wallentin L. C. et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):682–690. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.011>.
30. Baranova E. I., Filatova A. G., Ionin V. A. Kak snizit risk zheludochno-kishechnykh krovotechenii na fone terapii antikoagulantami u bolnykh s neklapannoii fibrillyatsiei predserdii? *Russian Journal of Cardiology.* 2017;10(150):124–132. (In Russ.).
31. Grottko O., Aisenberg J., Bernstein R. et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care.* 2016;20:115. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1275-8>.
32. Fries D., Giurea A., Gutl M. et al. Management of dabigatran-induced bleeding expert statement. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125:721–729. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0430-3>.
33. Yeh C. H., Hogg K., Weitz J. I. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1056–1065. Doi: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.303397>.
34. Huisman M. V., Fanikos J. Idarucizumab and Factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Amer J Med.* 2016;129:S89–S96. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.010>.
35. Pollack C. V. Jr., Rely P. A., van Ryan J., Eikelboom J. W., Glund S., Bernstein R. A. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431–441. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>.
36. Proietti M., Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018;14:1483–1488. Doi: <http://doi.org/10.2147/TCRM.S140377>.
37. Glund S., Moschetti V., Norris S. et al. A randomized study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerabil-

- ity and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113:943–951. Doi: <https://doi.org/10.1160/th14-12-1080>.
38. 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 randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386:680–690. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60732-2).
39. Glund S., Stangier J., van Ryn J., Schmohl M., Moschetti V., Haazen W. et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:41–54. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0417-0>.
40. Schmohl M., Glund S., Harada A. et al. Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2017;26:269–276. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-05-0385>.
41. Van der Wall S. J., van Rein N., van der Bemt B., Simmers T. A., Kruip M. J. H. A., Meijer K. et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *EP Europace.* 2019;21:414–420. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euy220>.
42. Sheikh-Taha M. Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience. *Amer J Cardiovasc Drugs.* 2019;19:59–64. Doi: [10.1007/s40256-018-0300-5](https://doi.org/10.1007/s40256-018-0300-5).
43. Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C., Grond M. Idarucizumab in patients treated with dabigatran suffering cerebral ischemia or intracranial hemorrhage: a retrospective case series from Germany. *Home Stroke.* 2019;50(suppl.1):abstr.84. Doi: [https://doi.org/10.1161/str.50.suppl\\_1.84](https://doi.org/10.1161/str.50.suppl_1.84).
44. Eikelboom J. W., Kozek-Langenecker S., Exadaktylos A., Batorova A., Boda Z., Christory F., Gornik I. et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Brit J Anaest.* 2018;120(4):645–656. Doi: [10.1016/j.bja.2017.11.082](https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082).
45. Dorofeenkov M. E., Li E. D., Kuznetsov O. O., Konev Y. V. Faktory riska, osobennosti kliicheskogo techenia i rasprostranennost zhelchno-kamennoi bolezni u lits pozhylogo I starchykogo vozrasta v Moskve. *Clinical Gerontology.* 2013;3–4:30–35. (In Russ.).
46. Brennan Y., Favaloro E., Pasalic L., Keenan H., Curnow J. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Int Med J.* 2019;49:59–65. Doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13995>.
47. Maruyama S., Hayakawa K., Kanayama S., Iwamura H., Saito F., Nakamori Y., Kuwagata Y. Idarucizumab for a traumatic head injury patient taking dabigatran. *Int J Emergency Med.* 2018;11:41–44. Doi: [10.1186/s12245-018-0202-y](https://doi.org/10.1186/s12245-018-0202-y).
48. Gawehn A., Ayari Y., Heuschkel C., Kaste M., Kermer P. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:269. Doi: [10.1186/s13256-01601050-0](https://doi.org/10.1186/s13256-01601050-0).
49. Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in case of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A nation case collection. *Int Stroke.* 2017;12:381–391. Doi: [10.1177/1747493017701944](https://doi.org/10.1177/1747493017701944).
50. Berrouschot J., Stoll A., Hogh T., Eschenfelder C. C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke.* 2016;47:1936–1938. Doi: [10.1161/STROKEAHA.116.013550](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013550).
51. Mutzenbach J. S., Pikija S., Otto F., Halwachs U., Weymayr F., Sellner J. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after reversal with idarucizumab: a case report. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3:889–892. Doi: [10.1002/acn3.346](https://doi.org/10.1002/acn3.346).
52. Heo Y. A. Andexanet-alfa: first global approval. *Drugs.* 2018;78:1049–1055. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0940-4>.
53. Steiner T., Kohrmann M., Schellinger P., Tsivgoulis G. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes. *Journal of Stroke.* 2018;20(3):292–301. Doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2018.02250>.
54. Siddiqui F., Tafur A., Ramacciotti L. S., Jeske W., Hoppensteadt D. et al. Reversal of Factor Xa inhibitors by andexanet alfa may increase thrombogenesis compared to pretreatment values. *Clinical Applied Thrombosis Hemostasis.* 2019;25:1–7. Doi: <https://doi.org/10.1177/1076029619863493>.