

А.Д. Виноградова, А.С. Малыгин, М.А. Демидова

## АНТИКОАГУЛЯНТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

**Ключевые слова:** антикоагулянты, клиническая практика, обзор.

## ANTICOAGULANTS IN MEDICAL PRACTICE: LITERATURE REVIEW

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

*Tver State Medical University*

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

**Key words:** anticoagulants, clinical practice, review.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Литература/References

1. Approach to the Patient with COVID-19-Associated Thrombosis: A Case-Based Review / E.C. Chen, R.L. Zon, E.M. Battinelli, J.M. Connors. – Text: electronic // *The Oncologist*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881209> (accessed: 18.10.2020).

2. Colling M.E. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms / M.E. Colling, Y. Kanthi. – Text: visual // *Vascular Medicine*. – 2020. – Vol. 25. – № 5. – P. 471–478.

3. COVID-19-associated coagulopathy / M. Franchini, G. Marano, M. Cruciani [et al.]. – Text: electronic // *Diagnosis*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683333> (accessed: 18.10.2020).

4. Giannis D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past / D. Giannis, I.A. Ziogas, P. Gianni. – Text: electronic // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305883> (accessed: 18.10.2020).

5. Iba T. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 / T. Iba, J.M. Connors, J.H. Levy. – Text: electronic // *Inflammation Research*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918567> (accessed: 18.10.2020).

6. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus / U.K. Kateni, A. Alexaki, R.C. Hunt [et al.]. – Text: electronic // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838472> (accessed: 18.10.2020).

7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19)», версия 8.1 от 1 октября 2020. – С. 52–55. – Текст: непосредственный.

Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (covid-19)», versiya 8.1 ot 1 oktyabrya 2020. – S. 52–55. – Tekst: neposredstvennyj.

8. COVID-19 HD Study Group. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol / M. Mari-

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

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

Effektivnost' i bezopasnost' novyh peroral'nyh anti-koagulyantov u bol'nyh s venoznymi tromboembolicheskimi oslozhneniyami: metaanaliz / V.I. Petrov, O.V. Shatalova, V.S. Gorbatenko [i dr.]. – Tekst: elektronnyj // *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. – 2016. – T. 1. – № 12. – S. 31–39. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25732702> (data obrashcheniya: 17.09.2020).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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