

## Геморрагические осложнения терапии антикоагулянтами больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий. Опыт применения идаруцизумаба

Шпагина Л. А.<sup>1,2</sup>, Котова О. С.<sup>1,2</sup>, Шпагин И. С.<sup>1</sup>, Локтин Е. М.<sup>1,2</sup>, Рукавицына А. А.<sup>1,2</sup>, Флягин Т. С.<sup>2</sup>, Смарж Т. М.<sup>2</sup>, Камнева Н. В.<sup>1,2</sup>, Герасименко Д. А.<sup>1,2</sup>, Аникина Е. В.<sup>1,2</sup>, Пономарева А. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Установить особенности кровотечений при терапии прямыми оральными антикоагулянтами больных хронической сердечной недостаточностью (СН) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и фибрилляцией предсердий. Показать эффективность идаруцизумаба в комплексной терапии тяжелого желудочного кровотечения, развившегося на фоне антикоагулянтной терапии дабигатраном.

**Материал и методы.** В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включены 150 больных неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших прямые оральные антикоагулянты, из них 75 с СН в сочетании с ХОБЛ (основная группа), 75 — с СН без коморбидности (группа сравнения). Группы сформированы методом подбора по индексу соответствия. Ковариантами для сопоставления были пол, возраст, риск кровотечения по HAS-BLED. Диагноз сердечной недостаточности соответствовал Федеральным клиническим рекомендациям, диагноз ХОБЛ — критериям GOLD 2011-2020. Оценивали частоту всех и больших кровотечений, кровотечений в жизненно-важные органы. Время наблюдения составило 14 (12; 16) мес. Для определения взаимосвязей применяли регрессионный анализ Кокса.

**Результаты.** Частота больших кровотечений в течение года в группе СН и ХОБЛ была достоверно больше, отношение рисков (ОР) 3,0 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-6,2),  $p=0,02$  и не зависела от вида антикоагулянта. Гастроинтестинальные кровотечения составили 7 (9,3%) и 2 (2,7%) случая, ОР 3,5 (95% ДИ 1,1-7,3),  $p=0,05$ . У больных коморбидной патологией на риск больших и гастроинтестинальных кровотечений влияли: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, ОР 0,89 (95% ДИ 0,55-0,95) и ОР 0,88 (95% ДИ 0,50-0,98), соответственно, сывороточные концентрации NT-pro-BNP, ОР 1,10 (95% ДИ 1,05-2,14) и ОР 1,14 (95% ДИ 0,07-4,28), хемокин лиганда 18, ОР 1,15 (95% ДИ 1,11-5,75) и ОР 1,13 (95% ДИ 1,09-4,50). Представлен клинический случай применения идаруцизумаба для нейтрализации эффекта дабигатрана у больного с тяжелым кровотечением из эрозий пищевода, неклапанной фибрилляцией предсердий, СН и ХОБЛ. Нормокоагуляция была восстановлена в течение 4 ч, что позволило купировать кровотечение консервативными методами, способствовало успеху протившоковых мероприятий.

**Заключение.** Антикоагулянтная терапия больных фибрилляцией предсердий при сердечной недостаточности в сочетании с ХОБЛ ассоциирована с дополнительным риском больших кровотечений, особенно, гастроинтестинальных. При выборе антикоагулянта следует учитывать возможность эффективного восстановления коагуляции в случае кровотечения.

**Ключевые слова:** прямые оральные антикоагулянты, кровотечения, идаруцизумаб.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; <sup>2</sup>ГБУЗ Новосибирской области ГКБ № 2, Новосибирск, Россия.

Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации; главный врач, ORCID: 0000-0003-0871-7551, Котова О. С.\* — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации; врач пульмонолог, ORCID: 0000-0003-0724-1539, Шпагин И. С. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-3109-9811, Локтин Е. М. — д.м.н. доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета; зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-7370-6958, Рукавицына А. А. — зав. отделением анестезиологии и реанимации, ORCID: 0000-0001-9342-4416, Флягин Т. С. — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, Смарж Т. М. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии; зав. отделением онкологии, врач хирург, Камнева Н. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, врач терапевт, ORCID: 0000-0003-3251-0315, Герасименко Д. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, врач рентгенолог, ORCID: 0000-0001-5694-2206, Аникина Е. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, врач терапевт, ORCID: 0000-0002-6047-1707, Пономарева А. В. — врач ординатор, ORCID: 0000-0002-9176-0966.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ok526@yandex.ru

АДФ — аденозиндифосфат, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СЗП — свежемороженая плазма, СН — сердечная недостаточность, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ССЛ18 — хемокин лиганда 18, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, GOLD — Global initiative for chronic obstructive lung disease, E/é — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, NT-pro-BNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, PaO<sub>2</sub> — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

**Рукопись получена** 15.05.2020

**Рецензия получена** 22.05.2020

**Принята к публикации** 25.05.2020



**Для цитирования:** Шпагина Л. А., Котова О. С., Шпагин И. С., Локтин Е. М., Рукавицына А. А., Флягин Т. С., Смарж Т. М., Камнева Н. В., Герасименко Д. А., Аникина Е. В., Пономарева А. В. Геморрагические осложнения терапии антикоагулянтами больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий. Опыт применения идаруцизумаба. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3921. doi:10.15829/1560-4071-2020-3921

## Anticoagulant-related bleeding in patients with heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. Experience with Idarucizumab

Shpagina L. A.<sup>1,2</sup>, Kotova O. S.<sup>1,2</sup>, Shpagin I. S.<sup>1</sup>, Loktin E. M.<sup>1,2</sup>, Rukavitsyna A. A.<sup>1,2</sup>, Flyagin T. S.<sup>2</sup>, Smarzh T. M.<sup>2</sup>, Kamneva N. V.<sup>1,2</sup>, Gerasimenko D. A.<sup>1</sup>, Anikina E. V.<sup>1,2</sup>, Ponomareva A. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the characteristics of direct oral anticoagulant-related bleeding in patients with heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and atrial fibrillation. To show the efficacy of idarucizumab in complex therapy of severe gastrointestinal bleeding caused by dabigatran.

**Material and methods.** The single-center prospective observational study included 150 patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. Of these patients, 75 had heart failure in combination with COPD (experimental group) and 75 — HF without comorbidities (comparison group). Groups were formed by propensity score matching. Sex, age, bleeding risk by HAS-BLED score were covariates. HF was diagnosed in accordance with the criteria applied by Russian Federal clinical guidelines. COPD was diagnosed according to GOLD 2011-2020 criteria. Frequency of all bleeding, major bleeding, bleeding into critical organs were evaluated. Follow-up period was 14 (12; 16) months. Cox regression method was used to determine relationships.

**Results.** Annual rate of major bleeding in group of HF and COPD was higher (Hazard ratio (HR) 3,0, 95% confidence interval (CI) 1,1-6,2, p=0,02), regardless of which anticoagulant was used. Gastrointestinal bleeding occurs in 7 (9,3%) and 2 (2,7%) patients (HR 3,5, 95% CI 1,1-7,3, p=0,05). In subjects with comorbidity, major and gastrointestinal bleeding were associated with partial pressure of arterial oxygen (HR 0,89, 95% CI 0,55-0,95 and HR 0,88, 95% CI 0,50-0,98 respectively), serum NT-pro-BNP (HR 1,10, 95% CI 1,05-2,14 and HR 1,14, 95% CI 0,07-4,28, respectively) and chemokine ligand 18 (HR 1,15, 95% CI 1,11-5,75 and HR 1,13, 95% CI 1,09-4,50). A case of successful use of idarucizumab for reversal of dabigatran anticoagulant effect in the patient with severe bleeding from esophageal erosion, nonvalvular AF, HF and COPD was reported. Coagulation was restored within 4 hours, which allowed to stop bleeding conservatively and antishock measures were effective.

**Conclusion.** Anticoagulation therapy in patients with AF and comorbidity of HF and COPD is associated with additional risk of major bleeding, especially gastrointestinal. Possibility to reverse the anticoagulant effect is an important argument when choosing an anticoagulant for these patients.

**Key words:** direct oral anticoagulants, bleeding, idarucizumab.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>2</sup>City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk, Russia.

Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551, Kotova O. S.\* ORCID: 0000-0003-0724-1539, Shpagin I. S. ORCID: 0000-0002-3109-9811, Loktin E. M. ORCID: 0000-0002-7370-6958, Rukavitsyna A. A. ORCID: 0000-0001-9342-4416, Flyagin T. S., Smarzh T. M., Kamneva N. V. ORCID: 0000-0003-3251-0315, Gerasimenko D. A. ORCID: 0000-0001-5694-2206, Anikina E. V. ORCID: 0000-0002-6047-1707, Ponomareva A. V. ORCID: 0000-0002-9176-0966.

**Received:** 15.05.2020 **Revision Received:** 22.05.2020 **Accepted:** 25.05.2020

**For citation:** Shpagina L. A., Kotova O. S., Shpagin I. S., Loktin E. M., Rukavitsyna A. A., Flyagin T. S., Smarzh T. M., Kamneva N. V., Gerasimenko D. A., Anikina E. V., Ponomareva A. V. Anticoagulant-related bleeding in patients with heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. Experience with Idarucizumab. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3921. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3921

Достигнутые в последние годы успехи в снижении сердечно-сосудистой смертности в значительной степени обусловлены применением антикоагулянтов для профилактики тромбоемболий. Фибрилляция предсердий (ФП) — один из наиболее распространённых факторов риска тромбоемболических событий и, следовательно, показаний к длительному применению антикоагулянтов. Эффективность антикоагуляции у больных ФП хорошо известна. Метаанализ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности антагониста витамина К варфарина (6 исследований, 2900 участников) и ацетилсалициловой кислоты (8 исследований, 4876 участников) у больных ФП показал, что именно варфарин снижает риск смерти. В сравнении с плацебо в результате терапии варфарином относительное снижение риска смерти составило 26% (95% доверительный интервал (ДИ) 3-43), в группе ацетилсалициловой кислоты было статистически незначимым, -14% (95% ДИ 7-31) [1]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), к которым относят антагонист тромбина дабигатран и антагонисты активированного десятого фактора свертывания (Ха) ривароксабан и апиксабан, имеют преимущество перед варфарином по безопасности и, по некоторым

данным, по эффективности. Недавно опубликованный метаанализ Mitchell A, et al. (2019), в который было включено 9 РКИ, проводивших сравнение ПОАК с варфарином, еще раз подтвердил это положение. У больных неклапанной ФП ПОАК дополнительно снижали смертность от всех причин на 12%, от сердечно-сосудистых — на 16%. При этом на фоне ПОАК была меньше частота больших (ОШ (отношение шансов) 0,85, 95% ДИ 0,74-0,97) и фатальных кровотечений (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,42-0,70) [2]. Тем не менее, применение ПОАК не позволяет нивелировать риск кровотечений полностью. Ежегодная встречаемость больших кровотечений, связанных с приемом дабигатрана, составляет 3,11%, ривароксабана — 3,6%, апиксабана — 2,13% [3-5]. Таким образом, проблема жизнеугрожающих кровотечений, развившихся на фоне антикоагулянтной терапии, является актуальной.

Известно, что у больных сердечной недостаточностью (СН) частота ФП больше. Ремоделирование миокарда, развивающееся в процессе сердечно-сосудистого континуума, создает условия для его электрической нестабильности и появления аритмий [6]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) также ассоциирована с увеличением частоты ФП,

биомеханизмами коморбидности являются системное воспаление, гипоксемия, легочная гипертензия, способствующие фиброзу миокарда [7]. Следовательно, при сочетании СН и ХОБЛ ожидается значительная доля больных ФП. Гипоксемия, тканевая гипоксия и системное воспаление, характерные для СН в сочетании с ХОБЛ, обуславливают дистрофические изменения в тканях. Это может создавать дополнительные условия для развития кровотечений при антикоагулянтной терапии [8], в т.ч. связанных с эрозивным поражением желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии у больных ФП при коморбидности СН и ХОБЛ все еще изучены недостаточно.

Важным аспектом безопасности антикоагулянтной терапии является возможность быстрого восстановления свертывающих свойств крови в случае кровотечения. Таким образом, у больных с риском кровотечений целесообразно выбрать антикоагулянт, имеющий эффективный специфический антагонист. В настоящее время таким антикоагулянтом является дабигатран. Препарат идаруцизумаб представляет собой моноклональное антитело к дабигатрану. Эффективность и безопасность доказаны в многоцентровом открытом исследовании III фазы RE-VERSE AD. Нейтрализация антикоагулянтной активности начинается сразу после введения препарата, в течение четырех часов эффект дабигатрана устраняется полностью [9].

Цель исследования: установить особенности кровотечений при терапии прямыми оральными антикоагулянтами больных хронической СН в сочетании с ХОБЛ и ФП. Показать эффективность идаруцизумаба в комплексной терапии тяжелого желудочного кровотечения, развившегося на фоне антикоагулянтной терапии дабигатраном.

### Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Основная группа исследуемых (n=75) — больные СН в сочетании с ХОБЛ и ФП, группа сравнения (n=75) — больные СН без коморбидности и ФП. Группы сформированы методом подбора по индексу соответствия (способ подбора пар 1:1 с помощью поиска “ближайшего соседа”). Ковариатами для сопоставления были пол, возраст больных, риск кровотечения по HAS-BLED.

Критерии включения: информированное согласие больного на участие в исследовании, ФП, риск тромбозов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 и более для мужчин и 3 и более для женщин, терапия ПОАК в течение года и более, диагноз СН в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (наличие любых признаков нарушения функции миокарда при эхокардиографии и/или повышения N-концевого

фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) сыворотки >125 пг/мл [10], мужчины и женщины, возраст 45-80 лет; в основную группу — диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD 2011-2020 (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика равное или меньшее 0,7 [11]. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия больного на участие в исследовании, первичные или вторичные коагулопатии, в том числе цирроз печени класс В-С по Чайлд-Пью, хроническая болезнь почек С4-5 по KDIGO, первичные или вторичные тромбофилии, системные заболевания крови, злокачественные новообразования любой локализации, терапия дезагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами, системными глюкокортикоидами продолжительностью >10 дней.

Оценивали частоту всех кровотечений, больших кровотечений, кровотечений в жизненно-важные органы. Критериями большого кровотечения были нарушение гемодинамики, локализация в жизненно важных органах, снижение уровня гемоглобина >20 г/л, потребность в трансфузии >2 доз эритроцитарной взвеси [12]. Всем больным выполнены оценка коморбидных заболеваний, кровотечений в анамнезе; исследование гемостаза, тромбоэластография, доплеровская эхокардиография, спирография с пробой с бронхолитиком, исследование газового состава артериальной крови. Методом твердофазного иммуноферментного анализа “сэндвич”-типа в крови определены концентрации хемокин-лиганда 18 (CCL18), кардиального тропонина Т, протеина S-100β, NT-proBNP, С-реактивного белка.

Характеристика больных представлена в таблице 1. Все больные получали терапию СН, ХОБЛ, ФП и основного заболевания согласно Федеральным клиническим рекомендациям. Для лечения СН все больные получали бета-блокаторы, 58 (77,3%) больных основной группы и 51 (68%) больных группы сравнения — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 17 (22,7%) и 24 (32,0%) больных — ингибитор неприлизина, 15 (20%) и 22 (29,3%) больных — антагонист минералокортикоидных рецепторов, p>0,05, 8 (10,7%) и 3 (4%) больных — диуретики, p<0,05. Для контроля ритма или частоты сокращения желудочков помимо бета-блокаторов были назначены препараты: 9 (12%) и 3 (4%) больным дигоксин, p<0,05, 21 (28%) и 22 (29,3%) больным — аллапинин, по 3 (4%) больных в каждой группе получали амиодарон, p>0,05. Время наблюдения составило 14 (12; 16) мес.

Для оценки эффективности нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана идаруцизумабом у больного с тяжелым желудочным кровотечением,

Таблица 1

Характеристика больных

Параметр	СН и ХОБЛ (n=75)	СН (n=75)	p
Пол			
Мужчин, n (%)	53 (70,7)	53 (70,7)	1,0
Женщин, n (%)	22 (29,3)	22 (29,3)	1,0
Возраст, лет	71 (64; 75)	72 (64; 76)	0,9
Риск кровотечения по HAS-BLED, баллы	2 (1; 3)	3 (2; 4)	0,1
Этиология сердечной недостаточности			
Артериальная гипертензия, n (%)	41 (54,7)	38 (50,7)	0,1
ИБС, n (%)	22 (29,3)	20 (26,7)	0,1
Кардиомиопатия, n (%)	12 (16)	10 (13,3)	
NT-proBNP сыворотки	850 (705; 940)	720 (650; 830)	0,03
Фракция выброса левого желудочка, %	69 (65; 72)	62 (59; 69)	0,04
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	28 (24; 32)	18 (15; 22)	0,03
E/ε	18 (16; 21)	13,5 (7; 15)	0,03
ОФВ1, %	52 (49; 58)	88 (82; 91)	0,01
PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	75 (70; 80)	85 (80; 95)	0,01
Фракция выброса левого желудочка			
Сохраненная, n (%)	45 (60,0)	39 (52,0)	0,2
Промежуточная, n (%)	13 (17,3)	12 (16,0)	0,9
Низкая, n (%)	17 (22,7)	24 (32,0)	0,1
Антикоагулянтная терапия			
Дабигатран, n (%)	31 (41,3)	29 (38,7)	0,8
Ривароксабан, n (%)	25 (33,3)	30 (40,0)	0,2
Апиксабан, n (%)	19 (25,4)	16 (21,3)	0,2

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, NT-pro-BNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, E/ε — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, PaO<sub>2</sub> — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

Таблица 2

Параметры гемостазиограммы и тромбоэластограммы

Параметр	СН и ХОБЛ (n=75)	СН (n=75)	p
Активированное парциальное тромбластиновое время, сек	44,2 (40; 44)	42 (39; 43)	0,3
МНО, Ед.	1,2 (1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)	0,8
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	68 (66; 70)	67 (65; 69)	0,8
Разведенное тромбиновое время, сек	50,2 (49,0; 53,1)	49,4 (47,5; 52,7)	0,9
Экариновое время свертывания, сек	61,0 (55,7; 63,2)	58 (55,4; 61,9)	0,3
R, мин	11,1 (10,2; 12,6)	12,1 (11,5; 13,0)	0,3
K, мин	6,3 (5,0; 6,9)	6,5 (5,0; 7,1)	0,5
Угол, градусы	25,5 (23,2; 31,7)	26,8 (23,0; 31,5)	0,6
Максимальная амплитуда, мм	44,2 (40,0; 46,5)	43,1 (39,4; 45,0)	0,5

**Сокращения:** МНО — международное нормализованное отношение, АДФ — аденозиндифосфат.

коморбидностью СН и ХОБЛ проведен анализ клинического случая.

Программное обеспечение — SPSS 24. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (Me (IQR)) для непрерывных, определением долей для качественных переменных. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Манна-Уитни, по качественным — двустороннего теста Фишера. Для определения взаимосвязей применяли регрессионный анализ методом пропорциональных рисков Кокса. Зна-

чимось отличия коэффициентов от нуля определяли при помощи статистики Вальда.

Исследования выполнены в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002г “О порядке проведения биомедицинских исследований у человека”. Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО “Новосибирский

государственный медицинский университет” Минздрава России.

### Результаты

Параметры гемостаза в исследуемых группах больных были сопоставимы и обусловлены в первую очередь приемом антикоагулянтов (табл. 2).

Всего за период 12 мес. в группе коморбидной патологии было 11 (14,7%), в группе СН — 4 (5,3%) случая кровотечений, отношение рисков (ОР) 2,8 (95% ДИ 1,3-4,7), статистика Вальда 4,5,  $p=0,03$ . Больших кровотечений зарегистрировано 9 (12,0%) и 3 (4%), соответственно, ОР 3,0 (95% ДИ 1,1-6,2), статистика Вальда 5,1,  $p=0,02$ . Преимущественной локализацией больших кровотечений был верхний отдел желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). В группе СН и ХОБЛ таких кровотечений было 7 (9,3%), в группе СН без коморбидности 2 (2,7%), ОР 3,5 (95% ДИ 1,1-7,3), статистика Вальда 3,9,  $p=0,05$ . Другие случаи больших кровотечений были представлены геморрагическим инсультом по 1 случаю в обеих группах и кровотечением из толстого кишечника в группе ХОБЛ и СН.

В обеих группах частота кровотечений не была связана с видом антикоагулянта. В группе ФП на фоне ХОБЛ и СН отношение рисков больших кровотечений составило для дабигатрана 0,3 (95% ДИ 0,3-1,5), для ривароксабана 1,7 (95% ДИ 0,75-4,3), для апиксабана 1,2 (95% ДИ 0,86-3,8),  $p<0,05$ . Отношение рисков кровотечений из желудочно-кишечного тракта равнялось для дабигатрана 0,4 (95% ДИ 0,2-1,5), для ривароксабана 0,8 (95% ДИ 0,5-2,2), для апиксабана 1,9 (95% ДИ 0,9-2,7). Вероятность кровотечения также не зависела от приема препаратов для лечения СН, антиаритмиков.

На риск больших и желудочно-кишечных кровотечений влияли: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови — снижение на 5 мм рт.ст. увеличивало риск на 12,4% (ОР 0,89, 95% ДИ 0,55-0,95) и на 13,6% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,50-0,98), соответственно, NT-pro-BNP — увеличение на 100 пг/мл увеличивало риск на 10% (ОР 1,10, 95% ДИ 1,05-2,14) и на 14% (ОР 1,14, 95% ДИ 0,07-4,28), CCL18 — увеличение на 5 нг/мл увеличивало риск на 15% (ОР 1,15, 95% ДИ 1,11-5,75) и на 13%, соответственно (ОР 1,13, 95% ДИ 1,09-4,50).

За время наблюдения летальных исходов по причине геморрагических осложнений зарегистрировано не было.

**Клинический случай.** Мужчина, 80 лет. В июле 2019г экстренно госпитализирован в первичное сосудистое отделение неврологического профиля в связи с ишемическим инсультом. В день поступления при электрокардиографии впервые зарегистрирована ФП. Синусовый ритм восстановился спонтанно

в течение суток. При динамическом наблюдении диагностированы: гипертоническая болезнь, СН (при эхокардиографии E/e' 21, умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка, фракция выброса левого желудочка 72%), хроническая болезнь почек, стадия С3а по KDIGO (клиренс креатинина по СКД-EPI 51,3 мл/мин, креатинин сыворотки 125 мкмоль/л), ХОБЛ средней степени (после бронходилатации ОФВ1/ФЖЕЛ 0,65, ОФВ1 55%). Исключены тромбозы полостей желудочков и патология клапанного аппарата.

Таким образом, у больного неклапанной ФП определен высокий риск последующих тромбоэмболий по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (5 баллов) и низкий риск кровотечений по HAS-BLED (2 балла). Назначен дабигатран 110 мг 2 раза/сут., доза снижена соответственно возрасту больного. Кроме того, терапия включала: эналаприл, бисопролол, ноотропы, бетагестин, тиотропий (респимат), проводилась этапная нейрореабилитация. Получена отчетливая положительная динамика неврологических симптомов: по шкале NIHSS снижение с 4 до 2 баллов, по шкале мобильности Ривермид увеличение с 4 до 10 баллов. После выписки больной соблюдал рекомендации, но по невнимательности увеличил дозу дабигатрана и вместо 110 мг 2 раза/сут. принимал 150 мг 2 раза/сут. В августе 2019г вновь пароксизм ФП, потребовалась кардиоверсия амиодароном (внутривенно 300 мг однократно). В дальнейшем сохранялся синусовый ритм.

Госпитализирован в первое хирургическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ29 января 2020. За 2 недели до госпитализации почувствовал нарастающую слабость, снизилось артериальное давление (АД), в связи с чем прекратил прием гипотензивной терапии, за день до госпитализации — мелена. Состояние при поступлении: шок, АД 80/50 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 102 в мин, адинамия, признаки нарушения периферической микроциркуляции, уровень сознания 14 баллов по шкале Глазго, острое почечное повреждение (сывороточный креатинин 473 мкмоль/л, олигурия). По данным гемограммы — тяжелая анемия (гемоглобин 51 г/л, гематокрит 15,2%). Выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия, которая подтвердила продолжающееся кровотечение из эрозий пищевода до 0,6-0,5 см в диаметре. Исследование гемостаза и тромбоэластография выявили выраженную гипокоагуляцию (табл. 3). Показатели тромбоэластограммы свидетельствовали о значительном увеличении времени коагуляции (увеличение коэффициента R), времени формирования сгустка (коэффициент K), снижении скорости роста фибриновой сети (уменьшение угла). Определялся низкий показатель максимальной амплитуды, что свидетельствовало об уменьшении плотности сгустка, следовательно, недостаточной прочности фибрина и тромбоцитов тромба.

Таблица 3

**Изменение параметров коагулограммы в результате терапии идаруцизумабом**

Параметр	До введения идаруцизумаба	После введения идаруцизумаба	
		Через 4 ч	Через 13 сут.
Активированное парциальное тромбластиновое время, сек	82,5	42,2	41,4
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	52	71	70
Разведенное тромбиновое время, сек	68,5	31,7	32,0
Экариновое время свертывания, сек	76,4	40,2	39,7

Сокращение: АДФ — аденозиндифосфат.

Таблица 4

**Изменение параметров тромбоэластограммы в результате терапии идаруцизумабом**

Параметр	Референсные значения	До введения идаруцизумаба	Через 4 ч после введения идаруцизумаба
R, мин	4-8	16,4	7,5
K, мин	0-4	10,7	3,8
Угол, градусы	47-74	15,8	45,5
Максимальная амплитуда, мм	54-72	38,1	40,2
РМА	0	1	0
EPL, %	0-15	0	0
A 30, мм		41,4	37,6
LY30 (индекс 30-минутного лизиса), %	0-8	0	0

Срочно отменен дабигатран. Идаруцизумаб введен в первые сутки — 2 внутривенные инфузии по 2,5 г в течение 15 мин, согласно инструкции. Проводили трансфузии гемоконпонентов, противошоковую терапию, противоязвенное лечение.

В первые сутки удалось остановить кровотечение за счет консервативных мероприятий, восстановить гемодинамику и функцию почек. Во многом это удалось благодаря быстрой положительной динамике показателей гемостаза (табл. 3 и 4). По данным коагулограммы и тромбоэластограммы, функция свертывающей системы крови через 4 ч после инфузии идаруцизумаба практически нормализовалась. Эффект сохранялся до момента выписки больного из стационара через 13 сут.

За время лечения уровень гемоглобина увеличился до 98 г/л, гематокрита до 35,1%. Контрольная фиброгастроэзофагодуоденоскопия не выявила риска кровотечений. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. Возобновить терапию дабигатраном планируется после заживления эрозий пищевода.

**Обсуждение**

Таким образом, у больных ФП и сочетанной патологией ХОБЛ и СН, получающих антикоагулянты, распространенность геморрагических осложнений была выше, чем у больных ФП и СН без коморбидности. Известно, что ХОБЛ и СН являются независимыми факторами риска кровотечений при терапии варфарином [8]. Полученные нами данные показы-

вают, что, вероятно, закономерность сохраняется и на фоне ПОАК, что следует учитывать при ведении таких больных. Для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования.

Из больших кровотечений преобладали гастроинтестинальные, особенно, у больных СН в сочетании с ХОБЛ. По данным ряда исследований, частота желудочно-кишечных кровотечений при применении ПОАК больше, чем на фоне варфарина. В метаанализе Mitchell A, et al. (2019) вероятность желудочно-кишечных кровотечений у больных, получавших ПОАК, была выше на 26% (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,06-1,48) [2]. Метаанализ 22 наблюдательных исследований больных неклапанной ФП старше 75 лет показал, что риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме ПОАК в сравнении с варфарином больше на 42% [13].

Исход кровотечений из желудочно-кишечного тракта во многом зависит от состояния свертывающей системы крови. При развитии кровотечения на фоне приема антикоагулянтов принципиально важным становится устранение их эффекта. К наиболее универсальным методам коррекции гемостаза следует отнести трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП) в дозе 10-15 мл/кг. Однако максимальный эффект СЗП наступает через 13 ч, что может быть недостаточно, и имеются риски, связанные с трансфузией компонентов крови. Также эффект любого антикоагулянта может быть нейтрализован активированным концентратом протромбинового комплекса, который назначается в дозе 25-50 Ед./кг в виде внутривенной инфузии.

Прадакса®  
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®  
идаруцизумаб

# ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

Прадакса® – это единственный<sup>†</sup>  
НОАК, сочетающий 4 преимущества  
по сравнению с хорошо  
контролируемым варфарином<sup>1</sup>:

- ✓ Снижение на 24%\* риска ишемического инсульта<sup>1,2</sup>
- ✓ Снижение на 20%\*\* риска сердечно-сосудистой смерти<sup>3</sup>
- ✓ Снижение на 72%\*\* риска внутричерепных кровоизлияний<sup>3</sup>
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации<sup>4-6</sup>

<sup>†</sup>Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступным по ссылке: <https://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx>. \*\*Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. \*Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf), data доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®). Регистрационный номер:** ЛП-000972 (для дозировки 150 мг), МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из источника кровотечения: ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение спонгиоза или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутривенное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриполосчаточные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, аписксбан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение метоксазола для системного применения, циклопирона, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания:** при влиятии капсулы из блистера оторвать один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулу из блистера, оставив фольгу; не выдавливать капсулы через фольгу; **Побочное действие:** возможные эффекты, вызываемые при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций, для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, кожные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состоянии, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о полном насыщении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещать капсулы в таблетки и оргайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Регистрационный номер:** ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** в 1 флаконе: действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению:** препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и отсутствующая пролонгация теста на свертывание. Возможны применения второй дозы 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующей ситуации: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антиромботической терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антиромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антиромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность у пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требует. **Почечная недостаточность,** не влияя на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инавазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.  
[www.boehringer-ingelheim.ru](http://www.boehringer-ingelheim.ru). Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».  
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:  
[PV\\_local\\_Russia@boehringer-ingelheim.com](mailto:PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com)

Концентрат протромбинового комплекса действует немедленно, но обладает протромбогенным действием. Эффект специфического антидота варфарина — витамина К, ожидается не ранее 24 ч. Препарат адрексанет альфа — рекомбинантная молекула Ха фактора свертывания крови, конкурентно связывающая ривароксабан и апиксабан, не зарегистрирован в России [14]. Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб обеспечивает практически мгновенную и устойчивую нормализацию коагуляционных свойств крови, что определяет качественно новый уровень безопасности антикоагулянтной терапии [9]. Представленный клинический случай показал эффективность такого подхода при тяжелом кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Быстрое восстановление коагуляции обеспечило условия для успеха стандартных противошоковых мероприятий и позволило избежать оперативного вмешательства.

### Заключение

1. При антикоагулянтной терапии ФП у больных сочетанной патологией ХОБЛ и СН выше риск боль-

ших кровотечений, преимущественно, гастроинтестинальных, независимо от вида антикоагулянта, терапии СН и ФП.

2. Возможность эффективного управления свертывающими свойствами крови — значимый аргумент при выборе антикоагулянта.

3. Желудочно-кишечное кровотечение в представленном клиническом случае развилось по причине превышения дозы антикоагулянта пациентом.

4. Решение возобновить терапию дабигатраном после заживления эрозий пищевода связано с обширной доказательной базой препарата, которая демонстрирует лучшую защиту от инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с неклапанной ФП.

5. Поскольку пациент имеет высокий риск развития инсульта, наличие специфического антагониста идаруцизумаба дает возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта и выполнения тромболизиса в случае развития ишемического инсульта.

**Отношения и деятельность:** нет.

### Литература/References

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Mitchell A, Watson MC, Welsh T, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Med.* 2019;8:E554. doi:10.3390/jcm8040554.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation.* 2020;141(1):4-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996.
- Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2166-77. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.063.
- Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, et al. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 Jun;76(6):867-876. doi:10.1007/s00228-020-02856-6. Epub 2020 Mar 28.
- Pollack C, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(S6):1-164. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(S6):1-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (Дата обращения 06.04.2020).
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):3042-67. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1085.
- Silverio A, Di Maio M, Prota C, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 Dec 12;pvz073. doi:10.1093/ehjcvp/pvz073.
- Yee J, Kaide CG. Emergency Reversal of Anticoagulation. *West J Emerg Med.* 2019;20(5):770-83. doi:10.5811/westjem.2018.5.38235.