



Обзорная статья / Review article

Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов

А.И. Миронова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru**Е.С. Кропачева**, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru**А.Б. Добровольский**, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru**Е.В. Титаева**, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru**Е.П. Панченко**, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

В настоящее время при назначении антикоагулянтной терапии больным фибрилляцией предсердий следует отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) в связи с их более низким, чем у варфарина, потенциалом взаимодействий и риском кровотечений. Однако в отсутствие стандартизированных лабораторных тестов и специфического антидота (кроме дабигатрана) назначение и контроль терапии ПОАК остаются проблемой для врачей и пациентов. Настоящий обзор посвящен проблемам оценки лабораторной активности ПОАК, показаний и перспектив ее использования. Рутинные коагуляционные тесты, включая определение активированного частичного тромбластинового времени, протромбинового и тромбинового времени при терапии ПОАК не рекомендованы. В настоящий момент существуют специфические коагуляционные тесты (определение анти-Ха фактора активности для аписабана/ривароксабана и разведенное тромбиновое время для дабигатрана), которые позволяют судить о присутствии препарата в крови. В соответствии с современными рекомендациями данные тесты следует использовать только для оценки концентрации антикоагулянта, но не для корректировки доз и принятия решения о времени отмены ПОАК перед инвазивным вмешательством. Тем не менее наиболее актуальным является вопрос определения концентрации ПОАК при проведении инвазивных вмешательств, потребность в которых только увеличивается с возрастом. Также возможными дополнительными факторами, которые могут изменять биодоступность и фармакокинетику ПОАК и приниматься во внимание при оценке лабораторной активности, являются хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, низкая или избыточная масса тела. Применение специфических коагуляционных тестов среди особой категории больных, подвергаемых плановым и срочным операциям (с хронической болезнью почек, низкой или избыточной массой тела, почечной недостаточностью), является перспективным.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, коагуляционные тесты, оценка лабораторной активности ПОАК, инвазивные вмешательства, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Миронова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):20–28. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern possibilities and prospects in evaluating the anticoagulant effect of direct oral anticoagulants

Aleksandra I. Mironova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru**Ekaterina S. Kropacheva**, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru**Anatoly B. Dobrovolsky**, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru**Elena V. Titaeva**, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru**Elizaveta P. Panchenko**, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ruNational Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Currently, direct oral anticoagulants (DOACs) should be preferred when prescribing anticoagulant therapy to atrial fibrillation patients because of their lower potential for interactions and risk of bleeding than warfarin. However, in the absence of standardized laboratory tests and a specific antidote (except dabigatran), prescribing and monitoring DOAC therapy remains a challenge for

clinicians and patients. The present review focuses on the problems of DOAC laboratory evaluation, indications, and prospects for its use. Routine coagulation tests including activated partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombin time are not recommended for DOAC therapy. Currently, there are specific coagulation tests (anti-Xa activity factor determination for apixaban/rivaroxaban and diluted thrombin time for dabigatran) that allow judging the presence of the drug in the blood. According to current recommendations, these tests should be used only to assess anticoagulant concentrations and not to adjust doses and decide on the timing of withdrawal before invasive intervention. Nevertheless, the issue of determining DOAC concentration during invasive interventions, the need for which only increases with age, is most relevant. Also a possible additional factor that may alter the bioavailability and pharmacokinetics of DOAC and be taken into account in the evaluation of laboratory activity is the presence of chronic renal disease, hepatic insufficiency, low or excess body weight. The use of specific coagulation tests for patients undergoing elective and urgent surgery among special categories of patients (with chronic kidney disease, low or excess body weight, renal failure) is promising.

Keywords: direct oral anticoagulants, coagulation tests, evaluation of DOAC laboratory activity, invasive interventions, chronic kidney disease

For citation: Mironova A.I., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P. Modern possibilities and prospects in evaluating the anticoagulant effect of direct oral anticoagulants. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Назначение пероральной антикоагулянтной терапии – краеугольный камень в профилактике тромбоемболических осложнений у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП). В настоящее время при назначении антикоагулянтов рекомендуется отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) в связи с их достоинствами – лучшим профилем безопасности, фиксированной дозировкой, меньшим количеством пищевых взаимодействий. Несомненными достоинствами ПОАК также являются быстрое начало, прогнозируемое окончание их действия и отсутствие необходимости в рутинном лабораторном мониторинге. Как правило, антикоагулянты назначаются на неопределенно долгий срок, в связи с чем высока вероятность возникновения клинических ситуаций, при которых встает вопрос о прекращении антикоагулянтного эффекта препарата. Частота развития как ФП, так и сопутствующих заболеваний, требующих оперативного вмешательства, увеличивается с возрастом, а технологии, позволяющие проводить инвазивные вмешательства лицам пожилого возраста,

совершенствуются. Остается ряд невыясненных вопросов, касающихся оценки эффекта ПОАК среди пожилых больных ФП, требующей оперативного вмешательства.

Целью настоящего обзора является освещение проблемы оценки лабораторной активности ПОАК, показаний и перспектив ее использования.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ НА КОАГУЛЯЦИОННЫЕ ТЕСТЫ

Рутинные коагуляционные тесты не обеспечивают точной оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК, однако могут меняться под действием ПОАК [1–3].

Протромбиновое время (ПВ) может увеличиваться под влиянием ингибитора IIa фактора – дабигатрана. Нормальный показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) исключает очень высокие уровни при подозрении на передозировку дабигатраном, однако не исключает терапевтический уровень препарата в плазме. Тромбиновое время (ТВ) в стандартном варианте выполнения теста обладает слишком высокой чувствительностью и даже при

ТАБЛИЦА. Ожидаемый уровень прямых оральных антикоагулянтов в плазме у больных фибрилляцией предсердий (разведенное тромбиновое время, экариновый тест для дабигатрана; анти-Ха активность для апиксабана, ривароксабана и эдоксабана)
TABLE. Expected plasma levels of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (diluted thrombin time, ecarin test for dabigatran; anti-Xa activity for apixaban, rivaroxaban, and edoxaban)

Показатель	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Ожидаемый диапазон в плазме на пике концентрации для стандартной дозы (нг/мл)	64–443	69–321	91–321	184–343
Ожидаемый диапазон в плазме перед приемом очередной дозы (trough) для стандартной дозы (нг/мл)	31–225	34–230	31–230	12–137

субтерапевтических концентрациях дабигатрана может быть значительно удлинено. Поэтому для определения терапевтических концентраций дабигатрана используется модифицированный вариант теста – разведенное ТВ, в котором исследуемая плазма разводится в 10 раз плазмой, не содержащей антикоагулянт [4–6].

ПВ может отражать антикоагулянтный эффект (в разной степени для разных препаратов) ингибиторов Ха фактора. Нормальный показатель ПВ исключает очень высокие уровни при подозрении на передозировку ривароксабана, но не исключает терапевтический уровень препарата в плазме и не пригоден для оценки уровня апиксабана. На ТВ ингибиторы фактора Ха не влияют, а тест АЧТВ менее чувствителен к ним, чем ПВ [7–9].

Важно отметить, что рутинные коагуляционные тесты могут изменяться не только под действием ПОАК, но и по целому ряду других причин, особенно в условиях развития кровотечения и коагулопатии потребления.

Точная оценка антикоагулянтного эффекта ПОАК осуществляется с помощью использования специальных тестов: определения анти-Ха активности для апиксабана/ривароксабана, разведенного ТВ и экаринового теста для дабигатрана.

Отсутствие анти-Ха активности в образцах крови исключает клинически значимые

уровни лекарств. Разведенное ТВ и экариновый тест демонстрируют прямую зависимость с концентрациями дабигатрана и подходят для его количественной оценки. При интерпретации анализа необходимо знать время последнего приема ПОАК относительно времени взятия крови. Максимум концентрации ПОАК наблюдается примерно через 2–3 ч (± 1 ч) после приема препарата. Основным практическим ограничением применения специфических антикоагуляционных тестов является широкий разброс получаемых значений, обусловленный коротким периодом полужизни и индивидуальными особенностями фармакокинетики. Обзор ожидаемых концентраций на пике концентрации и перед приемом очередной дозы представлен в *таблице*.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЭФФЕКТА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Нет исследований, в которых было бы показано, что измерение содержания ПОАК в плазме или стандартизация дозы на основе лабораторных тестов уменьшают риск кровотечений и тромбозов.

Тем не менее существует ряд ситуаций, когда лабораторный контроль необходим

для уточнения уровня коагуляции. Потенциальными показаниями для такого тестирования являются чрезвычайные ситуации (травма, потребность в экстренном оперативном пособии), плановое хирургическое и инвазивное вмешательство, развитие большого кровотечения, передозировка препаратом, развитие острой печеночной недостаточности, потребность в тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте.

Ежегодно одному из десяти пациентов, получающих ПОАК, требуется проведение плановой инвазивной процедуры. Время отмены ПОАК, как правило, рассчитывается индивидуально, исходя из риска кровотечения, связанного с процедурой, функции почек и используемого препарата.

При этом важно понимать, что рекомендательными документами определено минимальное время перерыва в приеме ПОАК, которое может индивидуально изменяться в зависимости от дополнительных факторов риска, перечень которых является предметом дискуссии. Процедуры с низким риском кровотечения безопасно проводить без временной отмены или после 24-часового прекращения приема ПОАК. Вопрос об отмене ПОАК за 24 ч до процедуры с низким риском кровотечений необходимо рассмотреть при наличии следующих факторов, повышающих плазменные уровни ПОАК: пожилой и старческий возраст, масса тела менее 50 кг, снижение функции почек.

Процедуры с высоким риском кровотечения требуют временной отмены ПОАК как минимум за 48 ч для обеспечения минимального антикоагулянтного эффекта во время операции. Для таких процедур продолжительность отмены ПОАК, предложенная в текущих рекомендациях, основана на фармакокинетических свойствах препарата и определяется периодом его полувыведения, который зависит от функции почек.

Крупнейшее на сегодняшний день исследование PAUSE [10], посвященное общей проблеме периоперационного ведения больных, получающих ПОАК, представляет собой проспективное когортное исследование, включившее 3007 пациентов. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 72,5 года, и примерно 1/3 пациентов была подвергнута вмешательству с высоким риском кровотечения. Данное исследование показало, что отмена антикоагулянтной терапии за 48 ч до процедуры с высоким риском кровотечений является безопасной.

Оценивая признаки остаточного антикоагулянтного эффекта при отмене ПОАК за 36 ч, стоит отметить, что у трети больных сохранялись терапевтические концентрации ПОАК. У подавляющего большинства пациентов с отменой ПОАК в течение 48 ч их концентрация во время операции была минимальной или не определялась. Однако, как демонстрируют результаты исследования, реальное время отмены ПОАК до вмешательства с высоким риском кровотечений было более 48 ч и составило от 63 до 110 ч, что в первую очередь отражает обеспокоенность врачей в отношении возможности развития кровотечений и приводит к удлинению времени периоперационной отмены антикоагулянта.

Доля больных, у которых определялась остаточная концентрация ПОАК (≥ 30 нг/мл) при длительности отмены более чем 48 ч, составил 10,0% для апиксабана, 6,3% для дабигатрана и 18,0% для ривароксабана. Факторами, по мнению авторов, определяющими более длительное сохранение препарата в крови, показали себя возраст, снижение функции почек и печени, а также наличие сердечной недостаточности.

Исследование концентрации ривароксабана, дабигатрана и апиксабана (CORIDA) [11] было проведено для решения вопроса

оптимальной продолжительности отмены ПОАК для обеспечения минимального антикоагулянтного эффекта во время плановой инвазивной процедуры. В это исследование было включено 422 пациента, имевшие показания к терапии ПОАК (в 95% случаев в связи с ФП и высоким риском тромботических осложнений). У 1/4 пациентов в анамнезе был инсульт, а у 14% пациентов клиренс креатинина был ниже 50 мл/мин. В этом исследовании оценивались: тип и дозировка ПОАК, длительность отмены, использование терапии моста, определение остаточной концентрации непосредственно перед процедурой. Продолжительность отмены ПОАК рассчитывалась как точное время от последнего приема препарата до инвазивной процедуры. Средняя продолжительность отмены ПОАК составила 66 ч (в диапазоне от 1 до 218 ч). Терапия моста использовалась среди 35% больных. Концентрации ПОАК, измеренные непосредственно до инвазивной процедуры, варьировали от ≤ 30 до 527 нг/мл; 77% измерений были ≤ 30 нг/мл, и 86% измерений были ≤ 50 нг/мл.

В качестве безопасной концентрации ПОАК использовалось значение 30 нг/мл, предложенное ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) и GINP (French Working Group on Perioperative Haemostasis) для операций с высоким риском кровотечения. В случаях, когда концентрация антикоагулянта была больше, использовались антидоты (идаруцизумаб для дабигатрана). Данное исследование продемонстрировало, что отмена ПОАК сроком 25–48 ч приводила к концентрации ПОАК > 30 нг/мл в 38% случаев, а в 7% измерений концентрация ПОАК оставалась > 100 нг/мл. При сроке отмены 49–72 ч только у 5% пациентов концентрация ПОАК была > 30 нг/мл и ни у одного > 50 нг/мл. Умеренная почечная

недостаточность, особенно у пациентов, получавших дабигатран, сопутствующая антиаритмическая терапия (амиодароном, верапамилом либо дилтиаземом) у пациентов, получавших апиксабан и ривароксабан, а также применение терапии моста явились независимыми предикторами более высоких остаточных концентраций ПОАК.

Это исследование на основании проведенного ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) показало, что оптимальным для снижения концентрации ПОАК ≤ 30 нг/мл со специфичностью 91% (95% доверительный интервал (ДИ): 85–97) и чувствительностью 68% (95% ДИ: 63–73) было время отмены ПОАК, равное 54 ч.

Исследование [12], включившее 478 больных, получающих ПОАК и подвергнутых плановым сердечно-сосудистым операциям высокого риска, на основании оценки остаточной концентрации ПОАК также продемонстрировало безопасность более долгой отмены препаратов. Концентрация ниже 30 нг/мл у 85% больных была достигнута после 4 дней отмены. У оставшихся 15% пациентов с уровнем ПОАК в плазме крови > 30 нг/мл операция откладывалась до тех пор, пока уровень в плазме не становился ниже порогового. Такой подход показал сопоставимый профиль безопасности у больных, получавших ПОАК, с пациентами, не получавшими антикоагулянтную терапию, однако необходимо принимать во внимание, что частота инсульта в течение 30 дней наблюдения при таком подходе составила 2,87%.

В исследовании [13] изучалась безопасность применения дабигатрана перед плановыми вмешательствами. В исследование было включено 118 пациентов, подвергнутых процедуре с низким риском кровотечений и 63 – с высоким. Последнюю дозу дабигатрана назначали по крайней мере

за 24 ч до процедуры с низким риском кровотечения и по крайней мере за 48 ч до процедуры с высоким риском кровотечения. У пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) 30–50 мл/мин сроки отмены были продлены на 1 день для процедур с низким риском кровотечения и 2 дня – с высоким. Средний уровень дабигатрана составлял 13,2 нг/мл (ИКР 6,0–27,2 нг/мл). Такой подход продемонстрировал, что подавляющее большинство больных имело перед вмешательством допустимый уровень дабигатрана, но из-за небольшого объема выборки авторы не смогли выявить корреляцию между развитием кровотечений и уровнем дабигатрана.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Несмотря на то что в отличие от варфарина межиндивидуальное разнообразие ответа на ПОАК не характерно, нельзя полностью исключить влияние соматических факторов на их фармакокинетику. Расширение объема инвазивной помощи больным ФП, число и возраст которых постоянно возрастает, создает предпосылки поиска клинических факторов, наличие которых у больного может потребовать удлинения времени отмены ПОАК перед инвазивными вмешательствами, так как рутинный подход не будет столь безопасен.

Один из самых очевидных факторов – нарушение функции почек. Все доступные ПОАК частично выводятся почками: дабигатран обладает самой высокой степенью почечной экскрецией – почти 80% активного метаболита выводятся таким образом, 35% у ривароксабана и 25% у апиксабана также выводятся через почки [14].

По данным субанализа исследования RE-LY [15], функция почек (КлКр) была ключевым фактором, определяющим концентрацию дабигатрана в плазме; умеренная почечная недостаточность (КлКр 30–50 мл/мин) была связана с повышением уровня дабигатрана в 2,29 раза в сравнении с нормальной функцией почек (КлКр > 80 мл/мин). А исследование [16] показало, что среди больных, получавших апиксабан, тяжелая почечная недостаточность приводила к более высокой экспозиции препарата.

Уже упоминавшиеся исследования PAUSE и CORIDA [10, 11] также продемонстрировали влияние сниженной функции почек на остаточную концентрацию ПОАК.

Влияние возраста на фармакокинетику дабигатрана связано как со снижением функции почек, так и с проявлениями старческой астении. Субанализ исследования RE-LY [15] показал увеличение концентрации дабигатрана на 68% среди пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми больными. Подобное наблюдение было сделано в небольшом исследовании [17], изучавшем уровни ПОАК на пике концентрации и перед приемом очередной дозы, включило в себя 40 больных, получающих дабигатран, и 40 больных, получавших ривароксабан. Было обнаружено, что возраст оказывает значительное влияние на фармакокинетику дабигатрана независимо от функции почек, тогда как на терапию ривароксабаном влияния обнаружено не было. Уже упоминавшееся исследование [16] подобной корреляции для апиксабана не выявило.

Низкая масса тела может увеличить действие любого ПОАК и, как следствие, повышать риск кровотечения, что нашло свое отражение в исследовании RE-LY [18] с дабигатраном и как стандартный критерий снижения дозы апиксабана. Достоверных

данных о влиянии ривароксабана на безопасность среди больных со сниженной массой тела нет.

Печеночная элиминация апиксабана, ривароксабана, эдоксабана и дабигатрана составляет 75, 65, 50 и 20% соответственно [19]. Небольшие исследования показали противоречивые результаты влияния цирроза печени на экспозицию ривароксабана [9, 20–22]. Тем не менее наибольшее ограничение в назначении ПОАК больным с проявлениями печеночной недостаточности имеются именно при назначении ривароксабана: он противопоказан при стадии В и С по классификации Чайлд – Пью [23]. Для апиксабана и дабигатрана ограничением является стадия С [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С одной стороны, ПОАК удобнее, так как имеют ряд преимуществ перед антагонистами витамина К, но в отличие от последних для них нет точного лабораторного теста, подтверждающего наличие антикоагулянтной активности, что особенно важно при проведении хирургических вмешательств с высоким риском кровотечений, а также для больных, имеющих повышенный клинический геморрагический риск.

Существующие на сегодня методы лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта ПОАК позволяют констатировать лишь наличие опасных концентраций препаратов, которые делают невозможным введение тромболитиков при остром ишемическом инсульте или инфаркте миокарда, а также создают трудности в проведении экстренных хирургических вмешательств.

Хотя исследование PAUSE показало, что использование стандартного протокола временной отмены ПОАК связано с низкой частотой кровотечений, тем не менее для пациентов, подвергающихся вмешательству с высоким риском кровотечений, существует потребность в лабораторных методах, позволяющих более точно оценить антикоагулянтную активность. Это особенно важно для старых и пожилых пациентов, страдающих хронической болезнью почек или имеющих низкую или избыточную массу тела, а также больных активным раком. Поэтому применение более точных лабораторных тестов для данной категории больных представляется перспективным.

Поступила / Received 28.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2022

Принята в печать / Accepted 14.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schulman S., Crowther M.A. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119(13):3016–3023. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-378950>.
- Garcia D., Barrett Y.C., Ramacciotti E., Weitz J.I. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):245–252. <https://doi.org/10.1111/jth.12096>.
- Castellone D.D., van Cott E.M. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol*. 2010;85(3):185–187. <https://doi.org/10.1002/ajh.21607>.
- Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116–1127. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758>.
- Hapgood G., Butler J., Malan E., Chunilal S., Tran H. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):308–315. <https://doi.org/10.1160/TH13-04-0301>.

6. Douxfils J., Tamigniau A., Chatelain B., Chatelain C., Wallemaecq P., Dogné J.M., Mullier F. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):723–731. <https://doi.org/10.1160/TH13-04-0274>.
7. Tripodi A. Which test to use to measure the anticoagulant effect of rivaroxaban: the prothrombin time test. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):576–578. <https://doi.org/10.1111/jth.12166>.
8. Samama M.M. Which test to use to measure the anticoagulant effect of rivaroxaban: the anti-factor Xa assay. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):579–580. <https://doi.org/10.1111/jth.12165>.
9. Douxfils J., Chatelain C., Chatelain B., Dogné J.M., Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):283–294. <https://doi.org/10.1160/TH12-12-0898>.
10. Shaw J.R., Li N., Vanassche T., Coppens M., Spyropoulos A.C., Syed S. et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv.* 2020;4(15):3520–3527. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335>.
11. Godier A., Dincq A.S., Martin A.C., Radu A., Leblanc I., Antona M. et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2017;38(31):2431–2439. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx403>.
12. Fox V., Kleikamp A., Dittrich M., Zittermann A., Flieder T., Knabbe C. et al. Direct oral anticoagulants and cardiac surgery: A descriptive study of preoperative management and postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(5):1864–1874.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.119>.
13. Douketis J.D., Wang G., Chan N., Eikelboom J.W., Syed S., Barty R. et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):89–97. <https://doi.org/10.1111/jth.13178>.
14. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123(13):1436–1450. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.004424>.
15. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>.
16. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., Roy A., Thanneer N., Byon W. et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(11):728–738. <https://doi.org/10.1002/psp4.12347>.
17. Schellings M.W., Boonen K., Schmitz E.M., Jonkers F., van den Heuvel D.J., Besselaar A. et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res.* 2016;139:128–134. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.01.012>.
18. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
19. Qamar A., Vaduganathan M., Greenberger N.J., Giugliano R.P. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2162–2175. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.023>.
20. Kubitzka D., Roth A., Becka M., Alatrach A., Halabi A., Hinrichsen H., Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):89–98. <https://doi.org/10.1111/bcp.12054>.
21. Martinez M., Tandra A., Vuppalaanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology.* 2014;60(1):425–426. <https://doi.org/10.1002/hep.26998>.
22. Potze W., Arshad F., Adelmeijer J., Blokzijl H., van den Berg A.P., Meijers J.C. et al. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088390>.
23. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
24. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
25. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.

Информация об авторах:

Миронова Александра Игоревна, аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; adiy-sun@mail.ru

Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; katekrab@list.ru

Добровольский Анатолий Борисович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Титаева Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra I. Mironova, Postgraduate Student, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; adiy-sun@mail.ru

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; katekrab@list.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru