

М.А. Соловьев, Д.А. Момот, Л.Ю. Котловская, И.И. Тютрин,
В.В. Удут

ВОЗМОЖНОСТИ МОНИТОРИНГА ФАРМАКОДИНАМИКИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.11

УДК 615.036

Исследована чувствительность и прогностическая значимость лабораторных тестов и методов оценки фармакодинамики в отношении системы регуляции агрегатного состояния крови после разового приема дабигатрана этексилата в дозировке 150 мг.

По результатам НПТЭГ максимальная выраженность прямого фармакодинамического эффекта дабигатрана этексилата регистрировалась на 4-м часу после приема препарата, что отображалось выраженным снижением эффективности протеолитического этапа фибриногенеза, с возвращением активности протеолитического этапа фибриногенеза к исходному уровню на 8-м часу с сохранением остаточной антитромботической активности до 12 ч.

Применение тромбоэластографии было ограничено 4-часовым промежутком, в то время как тест АЧТВ – 2-часовым от момента приема препарата, после которого уровень показателей вернулся к исходному значению.

Ключевые слова: система регуляции агрегатного состояния крови, дабигатран этексилат, гемокоагуляция, гемостатический потенциал, нативная кровь, глобальные тесты, низкочастотная пьезотромбоэластография.

The sensitivity and prognostic value of laboratory tests and methods for assessing pharmacodynamics in relation to the system of regulation of the aggregate state of blood after a single dose of dabigatran etexilate at a dosage of 150 mg were investigated.

According to the results of LPTEG, the maximum severity of the direct pharmacodynamic effect of dabigatran etexilate was recorded at the 4th hour after taking the drug, which was reflected by a pronounced decrease in the efficiency of the proteolytic stage of fibrinogenesis, with the return of the activity of the proteolytic stage of fibrinogenesis to the initial level at the 8th hour with the preservation of residual antithrombotic activity up to 12 hours.

The use of thromboelastography was limited to a 4-hour interval, while the ACTV test was limited to 2 hours from the moment of taking the drug, after which the level of indicators returned to the initial value.

Keywords: blood aggregation regulation system, dabigatran etexilate, hemocoagulation, hemostatic potential, native blood, global tests, low-frequency piezotromboelastography (LPTEG).

Введение. На сегодняшний день направление антитромботической терапии представлено широким спектром лекарственных препаратов антикоагулянтной направленности, в том числе группой прямых пероральных антикоагулянтов (НОАК), с которыми связывают новые возможности фармакологической тромбопрофилактики. Отличительными особенностями данной группы являются: пероральный прием, таргетное действие, а также отсутствие необходимости лабораторного контроля терапии [17].

Дабигатран является первым препаратом группы НОАК, разрешенным к применению в клинической практике.

СОЛОВЬЕВ Максим Александрович – к.м.н., н.с. НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, m.a.solovyev@mail.ru; **МОМОТ Дмитрий Андреевич** – студент Алтайского гос. мед. университета, г. Барнаул; **КОТЛОВСКАЯ Лариса Юрьевна** – к.м.н., н.с. НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН; **ТЮТРИН Иван Илларионович** – д.м.н., проф. Сибирского гос. мед. университета, г. Томск; **УДУТ Владимир Васильевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лаб. НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН.

Его эффективность и безопасность была подтверждена рядом исследований [15]: RE-MODEL (2007), RE-NOVATE (2007), RE-LY (2009), RE-COVER (2009), RE-MEDY (2013), RE-SONATE (2013), RE-ALIGN (2013), RE-DUAL PCI (2017), RE-SPECT ESUS (2019), RE-SPECT CVT (2019). В то же время, несмотря на доказанный благоприятный профиль эффективности и безопасности дабигатрана, имеются данные, обуславливающие необходимость мониторинга его клинической безопасности. Так, в исследовании RE-CIRCUIT (2017), направленном на сравнение эффективности/безопасности дабигатрана и варфарина у пациентов с механическими сердечными клапанами, была выявлена повышенная частота тромбоэмболизма и геморрагических осложнений у пациентов, получавших дабигатран [8], что послужило поводом к досрочному завершению исследования. В работе [11] продемонстрировано, что применение дабигатрана ассоциируется с повышением риска больших кровотечений относительно варфарина, более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, но более низким риском внутричерепных геморрагий. Также был получен ряд сообщений о развитии тяжелого/летального крово-

течения у пациентов пожилого и старческого возраста [5, 6, 19]. Помимо этого, существенные опасения может представлять гиперкоагуляция, развивающаяся после прекращения приема дабигатрана [14]. Таким образом, отсутствие лабораторного контроля терапии дабигатраном является достаточно актуальной проблемой [7].

На сегодняшний день дабигатран рекомендован как препарат первой линии при лечении венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с неклапанной фибрillацией предсердий [18]. При этом рекомендации по мониторингу эффективности и безопасности сводятся к анализу клинических данных (осмотра, анамнеза) с использованием специализированных шкал (HAS-BLED, CHA2DS2-VASc и др.) при отсутствии объективных критериев оценки функционального состояния гемостатического потенциала – интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающей необходимую текучесть крови и ограничение экстравазации компонентов крови при нарушении целостности или повреждении сосудистой стенки [1, 3].

В целях обеспечения мониторинга эффективности/безопасности дабигатрана был предложен ряд лаборатор-

ных тестов: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), экариновое время свертывания крови (ЭВС), тромбиновое время в разведении (Hemoclot) [4]. Однако все перечисленные тесты обладают сходным ограничением информативности: анализируют только определенный «клейстер» гемокоагуляции; не внедрены в рутинное применение в клинической практике (ЭВС, Hemoclot); имеют низкий уровень стандартизации [9, 10, 16].

Как известно, дабигатран оказывает действие не только на свободный тромбин (и, как следствие, плазменную составляющую гемостаза), но и на тромбин, связанный с фибриновым сгустком, а также индуцированную тромбином активацию тромбоцитов [12], снижая активность их участия в тромбогенезе. Помимо ослабления функциональных реакций тромбоцитов, опосредованных через PARs рецепторы, на клеточное звено оказывают воздействие и другие компоненты противотромботической терапии (двух- или трехкомпонентной), вместе с которыми назначается дабигатран. Именно это определяет необходимость оценки не только «пикового» воздействия дабигатрана, определяемого интегративными тестами гемостаза, но и воздействия совокупности противотромботических препаратов на гемостатический потенциал, в целом, с учетом клеточного компонента гемостаза.

Таким образом, в рамках обозначенной проблемы возникает необходимость разработки алгоритма оценки эффективности/безопасности дабигатрана методом, который отвечает следующим критериям: выполняется с использованием нативной крови; предоставляет информацию в отношении всех звеньев фибриногенеза (начиная от инициации/амплификации до образования поперечно-сшитого фибрина и возможного лизиса сгустка); проводится в режиме «Point-of-care testing».

На сегодняшний день получение интегральной характеристики гемостатического потенциала нативной крови возможно только с использованием «глобальных» тестов системы гемостаза – ротационной (ТЭГ, ROTEM) и вибрационной (НПТЭГ) вискозиметрии. Данные методы основаны на определении изменения агрегатного состояния крови, однако эти методы имеют основополагающее различие при сравнении степени информативности получаемых данных – метод НПТЭГ регистрирует изменения вязкости крови на начальных этапах фибриногенеза, в том временном отрезке, который в ТЭГ обозначен как «lag-time» [1,3]. Именно это позволяет анализировать интенсивность гемокоагуляции в фазах инициации/амплификации, а также определять активность протеолитического этапа фибриногенеза, в то время как ТЭГ и ROTEM предоставляют информацию только в отношении посткоагуляционной фазы фибриногенеза.

Целью данного исследования являлась сравнительная оценка информативности глобальных тестов системы гемостаза в отношении контроля эффективности дабигатрана этексилата.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе клиники Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга с участием здоровых добровольцев мужского пола (n=15) после подписания добровольного информированного согласия. Критерии отбора добровольцев для участия в исследовании представлены в табл. 1.

ям включения, проводился динамический мониторинг состояния гемостатического потенциала участников после разового приема дабигатрана этексилата в дозировке 150 мг (Прадакса, Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия). Выбор дозировки 150 мг обусловлен тем, что ранее выполненные скрининговые исследования продемонстрировали отсутствие изменений показателей клоттинговых методов и данных ТЭГ на дозировках 75 и 110 мг.

Определение АЧТВ осуществлялось на бедной тромбоцитами плазме с использованием 4-канального полуавтоматического коагулометра Amelung KC 4 delta (TRINITY Biotech, Ирландия) через 2, 4 и 12 ч после приема препарата.

ТЭГ проводилась на нативной венозной крови, взятой без наложения жгута, с использованием тромбоэластографа TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США). Мониторинг фармакодинамики дабигатрана проводился через 2 и 12 ч после приема препа-

Таблица 1

Критерии отбора добровольцев

Критерий	Включение	Исключение
Мужской пол	+	–
Возраст 18–55 лет	+	–
Индекс массы тела 18,5–24,99	+	–
Прием антиагрегантных, антикоагулянты, фибринолитических, антигипертензивных препаратов или иных лекарственных средств, оказывающих влияние на систему гемостаза	–	+
Наличие заболеваний в острой стадии и/или обострение хронических заболеваний	–	+
Наличие заболеваний, оказывающих влияние на систему гемостаза	–	+
Наличие тромботических осложнений в анамнезе	–	+

На этапе скрининга, помимо сбора анамнеза (выявление жалоб) и осмотра, проводились общий анализ и биохимическое исследование крови. Общий анализ крови выполнялся на цельной стабилизированной венозной крови с использованием анализатора ABX Micros ES 60 (HORIBA ABX SAS, Франция). Биохимическое исследование крови проводилось на цитратной плазме (для показателей «щелочная фосфатаза» и «общий билирубин» – сыворотка) с использованием автоматического биохимического анализатора Erba Mannheim XL 200 (Erba Lachema, Чехия). По завершении скрининга, в случае соответствия критери-

ру, при этом оценивали следующие параметры ТЭГ:

- R (мин) – период времени от старта теста до выявления признаков тромбообразования (достижение сигналом амплитуды в 2 мм);
- угол α (°) – угол, построенный по касательной к ТЭГ из точки начала образования сгустка, отображающей скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования (увеличения прочности сгустка);
- K (мин) – время начального тромбообразования (достижение амплитуды сигнала в 20 мм);
- MA, мм – максимальная амплитуда кривой, характеризует макси-

мум динамических свойств соединения фибрин и тромбоцитов, содержание фибриногена и отображает максимальную прочность сгустка.

Определение гемостатического потенциала методом НПТЭГ проводилось на нативной венозной крови, взятой из вены локтевого сгиба без наложения жгута, с использованием тромбоэластографа АРП-01М «Меднорд» (ООО «Меднорд-Техника», Россия). Оцениваемые показатели пьезотромбоэластограммы представлены в табл. 2, аппроксимация оцениваемых параметров на кривую пьезотромбоэластограммы представлена на рисунке.

ходным уровнем, фиксировались только на 2-м ч после приема дабигатрана (увеличение показателя в 1,38 раза, $p = 0,001$). ТЭГ продемонстрировала больший временной охват – на втором часу фиксировались удлинение времени начала образования сгустка (увеличение показателя R в 1,11 раза, $p=0,009$), снижение интенсивности роста фибриновой сети (снижение значения угла альфа в 1,08 раза, $p=0,001$) и уменьшение максимальной плотности сгустка (снижение уровня показателя MA в 1,1 раза, $p=0,001$). Изменения в уровне показателей, характерные для структурной гипокоагуляции, сохраня-

лись в течение 4 ч – регистрировали снижение интенсивности фибриногенеза (снижение угла альфа в 1,05 раз, $p=0,001$) и снижение максимальной плотности сгустка (снижение уровня показателя MA в 1,09 раза, $p=0,001$). Через 12 ч после приема дабигатрана статистически значимые отличия параметров тромбоэластограммы в сравнении с их исходным значением не были зарегистрированы.

Наибольшую информативность из используемых методов продемонстрировала НПТЭГ (табл. 4).

По результатам НПТЭГ действие дабигатрана регистрировалось на

Таблица 2

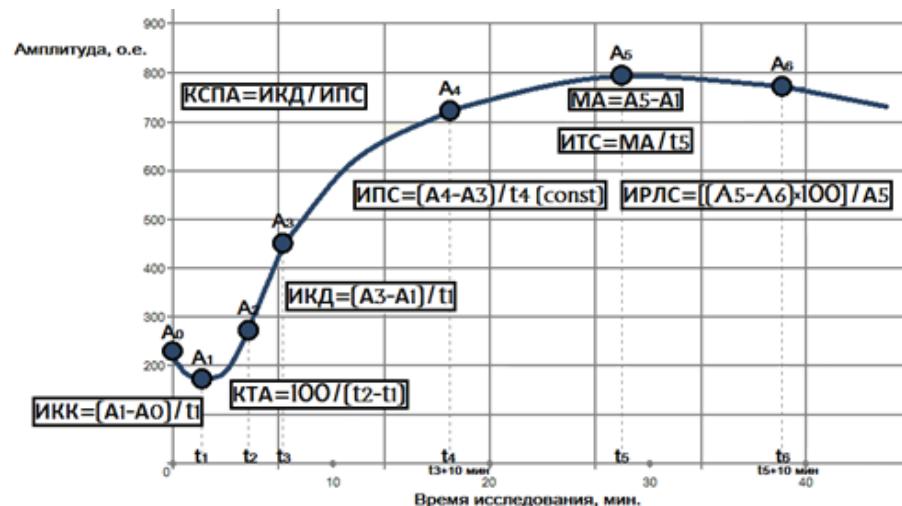
Оцениваемые параметры НПТЭГ

Показатель	Значение
Интенсивность контактной коагуляции, о.е.	Отображение агрегационной активности форменных элементов крови
Интенсивность коагуляционного драйва, о.е.	Отображение протеолитического и начала полимеризационного этапов III фазы свертывания крови
Константа тромбиновой активности, о.е.	Критерий оценки интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза
Интенсивность полимеризации сгустка, о.е.	Отображение интенсивности полимеризационного этапа
Максимальная амплитуда сгустка, о.е.	Характеристика максимальной плотности сгустка, обусловленной активностью форменных элементов крови и качественно-количественными характеристиками поперечно сплетенного фибрин, после завершения полимеризации и процесса ретракции
Интенсивность тотального свертывания, о.е.	Общая оценка интенсивности формирования поперечно-сплетенного фибрин
Интенсивность ретракции и лизиса сгустка, о.е.	Оценка лизической активности в исследуемом образце крови
Коэффициент суммарной противосвертывающей активности, о.е.	Отображение суммарной противосвертывающей активности в аликвоте
t_1 , мин	Характеристика суспензионной стабильности крови
t_3 , мин	Время желирования крови
t_5 , мин	Время достижения максимальной плотности (ретракции) сгустка

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для проверки нулевой гипотезы сравнение исследуемых независимых групп проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Количественные показатели представлены в виде Me [LQ ; UQ], где Me – медиана, LQ ($Q25$) – нижний quartиль, UQ ($Q75$) – верхний quartиль.

Результаты исследования. Максимальная выраженность антикоагулянтного эффекта дабигатрана была зарегистрирована через 2-4 ч после приема препарата (табл. 3-4).

Статистически значимые различия показателя АЧТВ, в сравнении с ис-



Кривая пьезотромбоэластограммы с указанием параметров

2-м ч после приема препарата с максимальным развитием выраженности к 4-му ч.

По завершении двухчасового промежутка после приема дабигатрана состояние гемостатического потенциала характеризовалось снижением общей интенсивности гемокоагуляции (снижение показателя ИТС в 1,22 раза, $p=0,016$). Умеренная гипокоагуляция реализовалась за счет повышения супензионной стабильности крови (увеличение показателя t_1 в 3,07, $p=0,001$), снижения интенсивности протеолитического этапа образования сгустка (снижение уровней показателей КТА и

Таблица 3

Динамический мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени и тромбоэластографии здоровых добровольцев до и после приема дабигатрана

Показатель	Фон	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 12 ч
АЧТВ	36,0 [35,5; 38,5]	50,0 [47,0; 52,0]*	37,0 [35,0; 42,0]	38,0 [36,5; 42,5]
ТЭГ	R	13,5 [13,0; 15,5]	15,0 [14,5; 16,5]*	13,5 [13,0; 14,5]
	угол α	49,0 [47,5; 50,0]	45,0 [44,0; 45,0]*	46,5 [45,5; 47,0]*
	K	6,5 [5,0; 7,0]	7,0 [6,5; 7,0]	6,5 [5,5; 6,5]
	MA	51,0 [50,0; 60,0]	46,0 [45,0; 46,5]*	46,5 [45,0; 47,0]*

Примечание. В табл. 3 и 4 * - статистически значимые различия в сравнении с фоновым уровнем показателя, $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Динамический мониторинг низкочастотной пьезотромбоэластографии здоровых добровольцев до и после приема дабигатрана

Показатель	Фон	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 8 ч	Через 12 ч	Через 24 ч
T1, мин	1,30 [1,15; 1,65]	4,00 [3,90; 4,10]*	4,10 [4,00; 4,20]*	2,20 [2,00; 3,80]*	2,40 [2,20; 2,45]*	1,30 [1,15; 1,35]
ИКК, о.е.	10,83 [8,00; 15,78]	12,20 [11,90; 12,50]	11,90 [10,47; 12,50]	13,89 [12,11; 18,18]	5,42 [3,71; 15,21]	18,57 [16,98; 24,29]*
КТА, о.е.	47,62 [29,76; 69,05]	18,52 [16,39; 19,23]*	14,29 [12,66; 14,93]*	28,57 [24,39; 33,33]	33,33 [33,33; 33,91]	33,33 [32,29; 33,91]
T3, мин	7,80 [5,00; 10,40]	12,80 [12,00; 14,10]*	16,00 [15,50; 17,90]*	9,80 [9,20; 12,00]	10,20 [9,10; 12,10]	7,20 [6,60; 7,35]
ИКД, о.е.	38,63 [27,37; 51,06]	20,31 [20,00; 21,28]*	19,21 [17,14; 19,35]*	25,59 [20,17; 26,12]*	25,98 [25,31; 26,74]*	38,61 [38,31; 41,81]
ИПС, о.е.	14,60 [12,15; 16,25]	15,00 [13,50; 17,50]	13,00 [12,00; 13,50]	14,00 [12,90; 14,00]	13,80 [11,90; 15,90]	16,30 [15,65; 16,50]
T5, мин	37,60 [34,25; 45,90]	46,00 [45,00; 47,00]	45,80 [45,00; 46,00]	44,00 [42,00; 46,00]	45,50 [45,00; 45,75]	37,20 [36,60; 37,85]
МА, о.е.	522,0 [493,5; 557,5]	500,0 [480,0; 550,0]	500,0 [490,0; 520,0]	498,0 [490,0; 525,0]	515,0 [501,5; 545,0]	486,0 [483,0; 500,5]
ИТС, о.е.	13,66 [12,50; 14,85]	11,11 [10,43; 11,70]*	11,36 [10,70; 11,56]*	11,67 [11,62; 11,93]*	11,32 [11,15; 11,91]*	13,33 [12,98; 13,59]
ИРЛС, %	0,38 [0,32; 0,94]	0,62 [0,46; 1,82]	0,65 [0,50; 1,33]	0,67 [0,31; 0,92]	1,21 [0,85; 1,45]	0,67 [0,34; 1,73]
КСПА, о.е.	2,59 [2,21; 3,30]	1,42 [1,16; 1,81]*	1,42 [1,24; 1,51]*	2,11 [1,73; 2,48]*	1,88 [1,71; 2,17]*	2,37 [2,33; 2,69]

ИКД в 2,57 раза ($p=0,016$) и в 1,9 раза ($p=0,002$) соответственно), а также удлинением времени желирования крови (прирост показателя t_3 в 3,07 раза, $p=0,018$). Также на фоне хронометрической гипокоагуляции фиксировали снижение антикоагулянтной активности (снижение уровня показателя КСПА в 1,82 раза, $p=0,002$).

«Пик» действия дабигатрана характеризуется общим снижением интенсивности гемокоагуляции (снижение значения показателя ИТС в 1,22 раза, $p=0,01$): увеличением супензионной стабильности крови (увеличение значения показателя t_1 в 3,15 раза, $p=0,001$), снижением интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза (снижение уровня показателей КТА и ИКД в 3,33 ($p=0,003$) и в 2,01 раза ($p=0,001$) соответственно), удлинением времени желирования крови (увеличение показателя t_3 в 2,05 раза, $p=0,003$) по сравнению с исходным уровнем. На фоне общего снижения

интенсивности фибриногенеза также регистрировали снижение напряженности антикоагулянтного потенциала (снижение значения показателя КСПА в 1,82 раза, $p=0,001$) по сравнению с исходным уровнем.

По прошествии 8 ч после приема препарата регистрировалось возвращение ряда показателей к исходному уровню (показатели КТА и t_3). При этом было зафиксировано снижение уровня показателя t_1 одновременно с увеличением уровня показателей ИТС и КСПА, что демонстрировало сдвиг гемостатического потенциала в сторону нормокоагуляции, который возвращался на прежний уровень гипокоагуляции к 12 ч.

Гипокоагуляционное состояние гемостатического потенциала сохранялось до 12 ч после приема препарата (снижение значения показателя ИТС в 1,2 раза, $p=0,024$) – сохранялись повышенное состояние супензионной стабильности крови (увеличение значе-

ния показателя t_1 в 1,66 раза, $p=0,015$), снижение интенсивности протеолиза фибриногена (снижение показателя ИКД в 1,48 раза, $p=0,035$). На 24-м ч исследования ГП здоровых добровольцев характеризовался нормокоагуляционным состоянием, сравнимым с исходным уровнем. Однако на заключительной точке у всех добровольцев регистрировалось изолированное увеличение агрегационной активности форменных элементов крови, что отображалось увеличением значения показателя ИКК в 1,71 раза ($p=0,029$) по сравнению с исходным значением. Динамика данного показателя демонстрирует изолированное увеличение агрегационной активности форменных элементов крови, наблюдающееся после завершения действия препарата.

Заключение. В данной статье представлены результаты сравнительного мониторинга фармакодинамики дабигатрана этексилата после разового приема 150 мг препарата здоровыми

добровольцами мужского пола локальным тестом гемостаза АЧТВ, а также глобальными тестами – ТЭГ и НПТЭГ.

Информативность теста АЧТВ ограничивалась двухчасовым диапазоном – «на пике» действия дабигатрана, по прошествии которого уровень показателя не имел статистически значимых различий в сравнении с исходным уровнем (4 и 12 ч).

Возможность более длительного мониторинга фармакодинамики дабигатрана была выявлена при проведении исследования с использованием нативной крови.

Методом ТЭГ влияние антикоагулянта регистрировали на протяжении 4 ч от момента приема препарата – на фоне максимальной выраженности эффекта дабигатрана фиксировали снижение скорости образования сгустка, интенсивности желирования и плотности фибрин-тромбоцитарной структуры. Через 12 ч после приема дабигатрана статистически значимые отличия параметров тромбоэластограммы в сравнении с их исходным значением (до приема препарата) не были зарегистрированы. Таким образом, метод ТЭГ регистрировал преимущественно «структурную» гипокоагуляцию, практически не отображая временные параметры образования сгустка.

И наоборот, методом НПТЭГ, продемонстрировавшим наибольший временной диапазон возможности регистрации действия дабигатрана, преимущественно регистрировались изменения параметров, отображающих хронометрическую гипокоагуляцию начальных этапов, снижение интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза, удлинение времени желирования крови. В ответ на снижение интенсивности образования сгустка регистрировали снижение суммарной противосвертывающей активности крови. В противовес данным, полученным методом ТЭГ, по результатам НПТЭГ на протяжении 24 ч не было зарегистрировано снижение интенсивности полимеризации фибрина, времени образования поперечно-сшитого фибрина и максимальной плотности сгустка, что демонстрирует компенса-

ционный резерв системы РАСК здоровых добровольцев при угнетении активности тромбина и этапов, предшествующих полимеризационному этапу фибриногенеза. Также методом НПТЭГ у всех участников исследования через 24 ч после приема дабигатрана было выявлено изолированное увеличение агрегационной активности форменных элементов крови. Учитывая отсутствие изменений динамики агрегации форменных элементов крови во время индуцированной гипокоагуляции и интенсификацию ее после окончания действия антикоагулянта, возникает необходимость проведения дальнейших исследований с более пристальным исследованием агрегации тромбоцитов.

Литература

1. Тютрин И.И. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств / И.И. Тютрин, В.В. Удут. – Томск: Издат. дом Томского государственного университета, 2016. – С. 170.
2. Tyutrin II, Udut VV. Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for the diagnosis and correction of hemostasiological disorders. Publishing House of Tomsk State University. 2016: 170.
3. Удут В.В. Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы / В.В. Удут, И.И. Тютрин, М.А. Соловьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, №2. – С. 162-165.
4. Albaladejo P., Pernod G., Godier A. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(4):391-399. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.04.009
5. Cano E.L., Miyares M.A. Clinical challenges in a patient with dabigatran-induced fatal hemorrhage. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(2):160-163. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.02.004
6. Chen B.C., Viny A.D., Garlich F.M. Hemorrhagic complications associated with dabigatran use. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(9):854-857. DOI: 10.3109/15563650.2012.721888
7. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ.* 2014;349:g4670. Published 2014 Jul 23. DOI: 10.1136/bmj.g4670
8. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206-1214. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615
9. Gosselin R.C., Adcock D.M. The laboratory's 2015 perspective on direct oral anticoagulant testing [published correction appears in *J Thromb Haemost.* 2019 Apr;17(4):698]. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):886-893. DOI: 10.1111/jth.13266
10. Gosselin R.C., Douxfils J. Ecarin based coagulation testing. *Am J Hematol.* 2020;95(7):863-869. DOI: 10.1002/ajh.25852
11. Hernandez I., Baik S.H., Piñera A., Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2018 Dec 1;178(12):1732]. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):18-24. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5398
12. https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/pradaxa_150_mg_19-08-2020.pdf
13. Jelliffe R., Christians U. The New Direct-Acting Oral Anticoagulants Need to be Monitored!. *Ther Drug Monit.* 2020;42(3):357-359. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000745
14. Kim J., Jang H.J., Schellingerhout D. Short-Term Cessation of Dabigatran Causes a Paradoxical Prothrombotic State. *Ann Neurol.* 2021;89(3):444-458. DOI: 10.1002/ana.25964
15. Romiti G.F., Corica B., Proietti M. A comprehensive appraisal of dabigatran etexilate clinical evidence and applications: a 10-year-long story. *Future Cardiol.* 2021;17(2):215-226. DOI: 10.2217/fca-2020-0084
16. Solbeck S., Ostrowski S.R., Stensballe J., Johansson P.I. Thrombelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard tests. *Int J Cardiol.* 2016;208:14-18. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.148
17. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285-295. DOI: 10.2165/00003088-20084705-00001
18. Wigle P., Hein B., Bernheisel C.R. Anticoagulation: Updated Guidelines for Outpatient Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(7):426-434.
19. Wychowski M.K., Kouides P.A. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):e10. DOI: 10.1345/aph.1Q747