



Мацкевич С.А.✉, Романова И.С., Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Проблемные вопросы назначения прямых оральных антикоагулянтов

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Мацкевич С.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, написание текста статьи; Романова И.С. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, редактирование статьи; Чак Т.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и систематизация данных литературы, оформление списка литературы.

Подана: 02.03.2026

Принята: 09.04.2026

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

### Резюме

---

В статье изложен анализ современных представлений о патофизиологических механизмах действия прямых оральных антикоагулянтов, нежелательных реакций и осложнениях при их применении.

**Ключевые слова:** прямые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, коагулопатия

---

Matskevich S.✉, Romanova I., Chak T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Problematic Issues of Prescribing Direct Oral Anticoagulants

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Matskevich S. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, writing the article; Romanova I. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, editing the article; Chak T. – concept and design of the study, analysis and systematization of literature data, preparation of the bibliography.

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 09.04.2026

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

### Abstract

---

The article presents an analysis of modern concepts about the pathophysiological mechanisms of action of direct oral anticoagulants, adverse reactions and complications associated with their use.

**Keywords:** direct oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, coagulopathy

Несколько лет назад появились прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые стали альтернативой антагонисту витамина К варфарину. Впервые ПОАК были зарегистрированы в 2010 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Первым одобренным ПОАК стал дабигатрана этексилат, за которым в последующие годы были зарегистрированы другие ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, аргатробан) [1].

Эти препараты избирательно ингибируют фактор свертывания крови – или IIa (тромбин), или Xa. Явным преимуществом ПОАК перед антагонистами витамина К является отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля (коагулограмма, в частности) и соблюдения определенной диеты [2]. К тому же ПОАК, в отличие от гепаринов, для выполнения коагулянтного действия не образуют комплекс с антитромбином и не связываются с 4-м тромбоцитарным фактором, а также не вызывают иммунную тромбоцитопению, поскольку не являются антигенами [2].

ПОАК начинают действовать быстро, но их эффект длится значительно меньше, чем эффект варфарина. Поэтому очень важна высокая приверженность пациентов к терапии ПОАК, поскольку пропуск даже одной дозы ПОАК (особенно ривароксабана, применяемого один раз в день) характеризуется значимым снижением концентрации препарата в крови и, соответственно, уменьшением его антикоагулянтного эффекта [3].

В целом ПОАК оказывают более предсказуемое и менее лабильное антикоагулянтное воздействие. Преимущества лечения ПОАК: фиксированная дозировка, небольшое количество лекарственных взаимодействий, быстрое начало эффекта и короткие периоды полувыведения, что не требует проведения рутинного лабораторного контроля и мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) [1]. Однако существуют и недостатки ПОАК: необходимость в уменьшении дозы ПОАК при почечной недостаточности, а также короткие периоды полувыведения, что требует строгого соблюдения режима дозирования.

ПОАК принципиально отличаются между собой уникальностью молекулы, имеющей свой определенный механизм воздействия на свертывающую систему крови; каждый препарат имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые следует учитывать при назначении пациентам с коморбидной патологией. Препараты имеют также различный режим дозирования, даже при использовании в одной и той же клинической ситуации [4, 5].

На сегодня в Республике Беларусь зарегистрированы следующие ПОАК: апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан.

Показаниями к применению ривароксабана [6] в дозе 20 мг являются: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с одним или несколькими факторами риска, лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых. В числе противопоказаний – заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по Чайлду – Пью). У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс А по Чайлду – Пью) имеются незначительные изменения фармакокинетики – увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC) в 1,2 раза, у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по Чайлду – Пью) AUC

увеличивается в 2,3 раза, а период полувыведения увеличивается на 2 часа [7]. Поэтому ривароксабан противопоказан при заболеваниях печени, при которых развивается коагулопатия, обусловленная уменьшением синтеза факторов свертывания.

Показаниями к применению дабигатрана этексилата (150 мг) являются [8]: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или несколькими факторами риска, лечение ТГВ и легочной эмболии, профилактика рецидивирующих ТГВ и легочной эмболии у взрослых. В числе противопоказаний: нарушения функции печени или заболевание печени, которое может оказать влияние на выживаемость; нарушения или состояния, которые рассматриваются как существенный фактор риска развития большого кровотечения.

Пациентам с ТГВ и высоким риском развития кровотечения рекомендуется назначать именно дабигатрана этексилат, поскольку для этого препарата имеется антитодот – идаруцизумаб [9].

Показаниями к применению апиксабана (5 мг) являются [10]: профилактика венозной тромбоемболии у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоемболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, возраст более 75 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность с клиническими проявлениями (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. В числе противопоказаний – заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией.

Не рекомендуется назначение препаратов ПОАК пациентам с механическим клапаном сердца или митральным стенозом умеренной и тяжелой степени из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности их применения [9].

Фактически и показания к применению всех ПОАК, и противопоказания аналогичны.

ПОАК в разной степени выводятся через почки: дабигатрана этексилат примерно на 80%, ривароксабан – на 33% и апиксабан – на 26%, что имеет большое значение при наличии хронической болезни почек (ХБП). Апиксабан в основном выводится с помощью непочечных механизмов, таких как цитохром P450, кишечник и желчные пути, и меньше всего экскретируется через мочевую систему, эта фармакокинетика апиксабана объясняет, почему среди других ПОАК именно апиксабан (2,5 мг) у пациентов с ХБП IV и V стадий (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) можно рассматривать как альтернативу варфарину [11].

Однако при применении ПОАК может наблюдаться увеличение МНО. Известно, что ПОАК могут спровоцировать ложноположительное увеличение МНО. Так, в опубликованном в 2019 году исследовании, в котором проведена оценка влияния апиксабана на МНО у стационарных пациентов, авторы выявили заметное повышение МНО, хотя клинические последствия этого повышения исследователям неясны, поскольку не было никаких других факторов, способных повлиять на МНО [12].

В ретроспективном исследовании [13] также выявлено повышение МНО при терапии ривароксабаном и апиксабаном. Оба рассматриваемых препарата значительно

повышали МНО. Более того, ривароксабан повышал МНО значительно больше, чем аписабан (у 84,2% пациентов, получавших ривароксабан, и у 78,3% пациентов, получавших аписабан, уровни МНО превышали верхний предел нормального диапазона). И вновь авторы не выявили никаких других факторов, влияющих на МНО, кроме самих препаратов.

В другом ретроспективном когортном исследовании (n=235 человек) результаты демонстрируют сильную корреляцию между МНО и риском эпизодов кровотечения во время лечения ПОАК (аписабаном, ривароксабаном или дабигатраном). Почти у 70% пациентов МНО было выше нормальных значений.  $\text{MHO} \geq 1,5$  достоверно ассоциировалось с повышенным риском малых и больших кровотечений у пациентов, получавших прямые ингибиторы фактора Ха. Эта связь отсутствовала у пациентов, получавших дабигатран. Однако высокая отрицательная прогностическая ценность была выявлена для  $\text{MHO} < 1,5$  для всех исследуемых препаратов. Относительный риск эпизодов кровотечения у пациентов с  $\text{MHO} \geq 1,5$  и  $\text{MHO} < 1,5$  составил 5,1 и 0,20 соответственно [14]. И в этом исследовании авторы не нашли никаких других факторов, способных повлиять на МНО.

Очевидно, необходимы более крупные проспективные исследования, чтобы подтвердить эти результаты и уточнить их клиническую значимость.

Возникает совершенно закономерный вопрос: считать ли увеличение МНО обычной реакцией ПОАК или же проявлением коагулопатии? И что делать в такой ситуации: продолжать прием ПОАК, заменить на препарат другой группы или же вовсе отменить антикоагулянтную терапию?

Возможно, генетические факторы могут повлиять на эффективность ПОАК, а также на чувствительность к препаратам, а соответственно, на риск развития кровотечений. В литературе описан случай развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне применения ривароксабана, что связывают с повышенной концентрацией ривароксабана и удлинением в 2–3 раза периодом полувыведения [15]. Авторы полагают, что повышенная чувствительность к препарату может быть обусловлена сочетанием ряда факторов: пациент являлся гомозиготным носителем минорных аллелей ТТ полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs2032582 (G2677T) гена ABCB1. Такой генотип обуславливает повышение концентрации препарата [16]. К тому же выявлена сниженная активность CYP3A4/5 из-за взаимодействия с длительно принимаемым симвастатином, который является его субстратом, а также снижение функции почек, что может потребовать коррекции дозы препарата [16].

Ассоциации между носительством определенных генов и кровотечениями у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, не установлено, возможно, из-за сравнительно небольшой выборки и/или относительно непродолжительного периода наблюдения [17]. Статистически значимых различий фармакокинетики аписабана в группах пациентов с различными генотипами не выявлено [18].

Однако результатов проведенных исследований по изучению взаимосвязи между носительством определенных генетических полиморфизмов и фармакокинетикой ПОАК, а также между генетическими детерминантами концентраций ПОАК и показателями эффективности и безопасности лечения этими препаратами пока явно недостаточно. Очевидно, требуется проведение масштабных клинических исследований с возможностью долгосрочного наблюдения за пациентами, принимающими ПОАК.

Попробуем разобраться в необходимости проведения коагуляционных тестов.

Считается, что при назначении ПОАК мониторинг коагулограммы не рекомендуется, поскольку отсутствуют доказательства того, что измерение концентрации лекарственного препарата и корректировка дозы на основе параметров коагулограммы могут уменьшить риск кровотечений или тромбоэмболических осложнений [19]. Тем более что многие показатели могут свидетельствовать лишь о присутствии антикоагулянта в крови, например активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время для дабигатрана этексилата, но не свидетельствуют о передозировке препарата [3]. Пациентам, принимающим ПОАК, согласно инструкции, не требуется проведение рутинного лабораторного контроля. Определение концентрации препаратов группы ПОАК в плазме крови может быть использовано только в определенных ситуациях, а именно: жизнеугрожающее кровотечение, выполнение неотложной операции, предполагаемая передозировка ПОАК [20]. Но это исследование доступно только в высокоспециализированных лабораториях.

При назначении дабигатрана этексилата установлена прямая корреляционная зависимость между его концентрацией в плазме и выраженностью антикоагуляционного эффекта, его действие основано на прямом ингибировании тромбина, поэтому возможен контроль по величине тромбинового времени [21]. При приеме ривароксабана и аписабана отмечено индивидуальное увеличение показателей хронометрических коагулологических тестов, таких как время свертывания, протромбиновое время и АЧТВ. Показатели коагулограммы, в частности АЧТВ, в случае приема дабигатрана этексилата и нормальное протромбиновое время в случае приема ривароксабана (и в меньшей степени эдоксабана) позволяют исключать высокие уровни в плазме соответствующих лекарственных препаратов. Но из-за вариабельности реактивов воспроизводимость тестов в различных лабораториях низкая, и они не рекомендованы для оценки терапевтического действия лекарственного препарата [22]. Антикоагуляционное действие ривароксабана и аписабана при необходимости можно оценить с помощью определения анти-Ха-активности, которая имеет прямую линейную взаимосвязь с концентрацией препарата в плазме [23, 24].

Однако высокий риск кровотечения не является основанием для назначения антикоагулянтов у пациентов с высоким риском инсульта. Высокий риск кровотечения – это повод для модификации потенциально корригируемых факторов риска [3, 25].

В качестве лабораторного теста, позволяющего дать качественную оценку остаточного антикоагулянтного эффекта прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабана и аписабана), можно рассматривать увеличение протромбинового времени. Однако это увеличение не является стабильным и дозозависимым, а результаты некоторых проведенных исследований существенно отличаются при использовании различных тест-систем. Результат измерения также зависит и от времени последней принятой дозы препарата. Но нормальные значения протромбинового времени не исключают присутствия антикоагулянтного эффекта ривароксабана или аписабана [26]. Следовательно, оценка протромбинового времени у пациентов, принимающих ривароксабан или аписабан, не позволяет получить объективную информацию, которая может лежать в основе принятия клинических решений. Для прямых ингибиторов фактора Ха специфическим и наиболее чувствительным тестом является хромогенный метод определения анти-Ха-активности, который позволяет дать косвенную оценку концентрации препарата в плазме крови [26, 27].

Очевидно, лабораторное определение анти-Ха-активности (методом хромогенного анализа ингибирования фактора Ха) может быть проведено в случае предполагающейся хирургической операции, а также при подозрении на передозировку.

Однако нормальные показатели коагулограммы не исключают высокий уровень ПОАК в плазме, который может наблюдаться при приеме в терапевтических дозах. Тем не менее показатели коагулограммы позволяют исключить или подтвердить другие причины кровотечения и могут помочь предотвратить развитие кровотечения или понять его причину.

Группа экспертов считает, что передозировка ПОАК возможна только в случае случайного или сознательного приема избыточной дозы препарата, поскольку назначаются эти средства обычно в стандартной дозе [27]. К тому же, согласно литературным данным, частота геморрагических осложнений у пациентов, получающих лечебные дозы ПОАК, составляет около 1,6% [28, 29]. По имеющимся данным, не все кровотечения происходят на фоне чрезмерной гипокоагуляции, а только около половины всех геморрагий связано с высокими значениями МНО [28, 30]. На передозировку ПОАК может указать увеличение тромбинового времени и АЧТВ [31].

Риск кровотечения может повыситься при назначении ПОАК на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и антиагрегантов из-за их возможности влиять на разные звенья гемостаза [32].

Возможно ли, что увеличение МНО можно объяснить наличием коагулопатии?

При тяжелых заболеваниях печени (гепатите, циррозе) в первую очередь происходит уменьшение синтеза факторов свертывания крови, что является важнейшей причиной геморрагического синдрома. Поэтому не рекомендуется применение ПОАК при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений, т. е. при коагулопатиях. Поскольку ингибиторы Ха-фактора преимущественно метаболизируются в печени, нарушение ее функции может приводить к увеличению концентрации препаратов и повышению риска кровотечений. Дабигатрана этексилат, который выводится преимущественно почками, теоретически мог бы быть более безопасным, однако клинические исследования не показали каких-либо его отличий от других ПОАК [25].

Коагулопатия (от лат. *coagulatum* – «свертывание» и др.-греч. *πάθος* – «страдание») – патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертываемости крови. Основным механизмом нарушений гемостаза выступает дисбаланс в свертывающей и противосвертывающей системах крови. Коагулопатии развиваются под влиянием ряда факторов: наследственных, эндогенных и экзогенных. Вторичный (коагуляционный) гемостаз реализуется плазменными свертывающими и противосвертывающими факторами. Коагулопатии могут развиваться при патологии любого из этих звеньев. Одной из причин является неправильный подбор дозировки антикоагулянтов, что может привести к гипокоагуляции. Классификация приобретенных коагулопатий (согласно номенклатуре по МКБ-10) определяет кровотечение во время длительного использования антикоагулянтов следующим образом: «D68.3 Геморрагические нарушения, обусловленные циркулирующими в крови антикоагулянтами» [33, 34].

Часть кровотечений обусловлена геморрагическим синдромом, связанным с той или иной коагулопатией. В ургентной медицине причин для развития геморрагического синдрома не очень много. Это либо врожденные, либо приобретенные коагулопатии. Наибольший интерес в плане дифференциальной диагностики представляют приобретенные коагулопатии, с которыми могут сталкиваться врачи почти всех специальностей [33].

Перечень приобретенных коагулопатий, следствием которых может быть геморрагический синдром, следующий: нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза; дефицит факторов свертывающей системы, развивающийся по нескольким причинам; прямое отрицательное воздействие кровезаменителей на свертывание крови (растворы на основе гидроксипропилкрахмала, декстраны, перфторан); гипотермическая коагулопатия; фибринолитическая коагулопатия – ДВС III–IV; гипокальциемия [33].

Приобретенные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обычно связаны с уменьшением количества циркулирующих тромбоцитов, тромбоцитопатией и токсическим поражением сосудистого эндотелия. Наиболее часто тромбоцитопения развивается при кровотечении, «теплых» шоках, жировой эмболии. Тромбоцитопатии могут быть связаны с применением препаратов, угнетающих их функциональную активность, – коллоидов, антиагрегантов, антикоагулянтов. Еще одна причина – функциональная печеночная недостаточность, иногда изолированно, но чаще в сочетании с дефицитом витамина К. Это либо поражение печени (гепатиты, цирроз), когда даже при наличии витамина К не происходит синтеза белков свертывающей системы, либо нарушение синтеза витамина К из-за холестаза, нарушений функции кишечника или за счет антагонистов витамина К (непрямые антикоагулянты – варфарин, крысиные яды, химикаты) [33].

Основными диагностическими критериями коагулопатий являются лабораторные показатели различных звеньев гемостаза. Расширенная коагулограмма включает около 20 различных позиций: протромбиновое и тромбиновое время, МНО, ПТИ, время кровотечения, АЧТВ, этаноловый тест, фактор Виллебранда, антитромбин III, фибриноген, D-димер, плазминоген и др. Исследуется количество и морфология тромбоцитов. При необходимости выполняется тромбоэластография.

Диагностическим признаком печеночной коагулопатии может быть увеличение протромбинового времени и АЧТВ вследствие дефицита факторов свертывания, тромбоцитопения как результат повышенной секвестрации, повышенного разрушения и сниженной продукции тромбоцитов, функциональные дефекты тромбоцитов, уменьшение эуглобинового времени лизиса, обусловленное гиперактивацией фибринолиза [35].

Диагностическим признаком уремической коагулопатии считается увеличение времени кровотечения, снижение реакции агрегации тромбоцитов на агонисты (АДФ, адреналин и коллаген), небольшое увеличение скрининговых тестов (протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген) [36].

Всегда важно помнить о том, что при возникновении кровотечения (в частности, со стороны ЖКТ или мочевыводящих путей) нужно учитывать вероятность бессимптомной патологии в этих органах. Еще в 2016 году Keaton С. с соавт. в проведенном исследовании указывали на то, что около 10% кровотечений у пациентов, принимающих варфарин, связаны с бессимптомными поражениями этих органов [37].

Очевидно, что ПОАК удобнее в применении, так как имеют ряд преимуществ перед антагонистами витамина К, но, в отличие от последних, для ПОАК нет точного лабораторного теста, подтверждающего наличие антикоагулянтной активности, не исключен риск кровотечений на фоне применения ПОАК.

Вероятно, при наличии увеличенного МНО нужно все же искать патологию печени, т. е. коагулопатию, а вопрос о необходимости применения ПОАК решать в зависимости от клинической ситуации, поскольку нет точного ответа на вопрос, продолжать ли прием ПОАК, заменить ли лекарственный препарат на препарат другой группы или же вовсе отменить антикоагулянтную терапию.

И все же, несмотря на доказанную эффективность и относительную безопасность ПОАК, остается открытым вопрос о снижении риска развития осложнений, особенно кровотечений, на фоне приема препаратов этой группы в зависимости от генетического профиля пациентов, а также не разработан персонализированный подход к их выбору и точный лабораторный контроль эффективности и безопасности этих препаратов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schneider N.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. (ed.) (2022) *Pharmacogenetics of direct oral anticoagulant*. St. Petersburg: DEAN Publishing House. (In Russ.)
2. Zateyshchikov D.A., Zotova I.V., Dankovtseva E.N., et al. (2011) *Thrombosis and antithrombotic therapy for arrhythmias*. Moscow. (In Russ.)
3. Baranova E.I., et al.; ed. by E.V. Shlyakhto (2021) *Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: a teaching aid*. St. Petersburg: RIC PSPbSMU. (In Russ.)
4. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009 Jun 1;15(6):22–33.
5. McHorney C.A., Crivera C., Laliberte F. Adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin*. 2015 Dec;31(12):2167–2173. DOI: 10.1185/03007995.2015.1096242
6. General characteristics of the drug rivaroxaban / [www.rceth.by](http://www.rceth.by) (In Russ.)
7. Kubitz D., Roth A., Becka M., et al. 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. DOI: 10.1111/bcp.12054
8. General characteristics of the drug dabigatran etexilate / [www.rceth.by](http://www.rceth.by) (In Russ.)
9. Gantsgorn E.V., Safronko A.V., Gubin E.V., et al. Current issues of the use and effectiveness of direct oral anticoagulants taking into account their pharmacogenetic characteristics. *Biomedicine*. 2023;19(2):37–44. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-37-44> (In Russ.)
10. General characteristics of the drug apixaban / [www.rceth.by](http://www.rceth.by) (In Russ.)
11. Zagidullin N.Sh., Davtyan P.A. Features of anticoagulation in patients with a combination of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4676. [doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4676](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4676) (In Russ.)
12. Kovacevic M.P., Lupi K.E., Wong A., et al. Evaluation of the Effect of Apixaban on INR in the Inpatient Population. *Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019 Jul;24(4):355–358. DOI: 10.1177/1074248419838502
13. Ofek F., Bar S., Kronenfeld N., et al. International Normalized Ratio Is Significantly Elevated With Rivaroxaban and Apixaban Drug Therapies: A Retrospective Study. *Clin Ther*. 2017 May;39(5):1003–1010. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.04.007
14. Bhardwaj P., Breum Petersen L., Sorm T. Slightly elevated international normalized ratio predicts bleeding episodes in patients treated with direct oral anticoagulants. *J Int Med Res*. 2020 Jun;48(6):0300060519894439. DOI: 10.1177/0300060519894439
15. Ing Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016;7. DOI: 10.3389/fphar.2016.00494
16. PharmGKB. Available at: [https://www.Pharmgkb.org/chemical/PA1651\\_10351/clinicalAnnotation](https://www.Pharmgkb.org/chemical/PA1651_10351/clinicalAnnotation). Accessed: October 24, 2018.
17. Meshcheryakov Yu.V., Chertovskikh Ya.V., Sychev D.A. Pharmacogenetics of the new oral anticoagulant dabigatran – the role of the rs2244613 C5E1 polymorphism in the development of adverse reactions. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;2:18–19. (In Russ.)
18. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genepolymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Mar 22;1:43–49. DOI: 10.2147/PGPM.S157111
19. Popova L.V., Kondratieva T.B., Aksenova M.B., et al. Recommendations for the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (based on materials from the European Association for the Study of Heart Rhythm, 2018). *Cardiology*. 2019;59(5):68–79. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.2633 (In Russ.)
20. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
21. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombos Haemostas*. 2010;103:1116–1127. DOI: 10.1160/TH09-11-0758
22. Douxfils J., Chatelain C., Chatelain B., et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013;110:283–294. DOI: 10.1160/TH12-12-0898

23. Douxfils J., Tamigniau A., Chatelan B., et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT test with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;110:723–731. DOI: 10.1160/TH13-04-0274
24. Gouin-Thibault I., Flaujac C., Delavenne X., et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicenter French GEHT study. *Thromb Hemostas.* 2014;111:240–248. DOI: 10.1160/TH13-06-0470
25. Masharova A.A. Anticoagulant therapy: a gastroenterologist's point of view. *Doctor.Ru. Therapy Cardiology Rheumatology.* 2015;8(109),9(110):9–13. (In Russ.)
26. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K., et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e604–e633. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>
27. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N., et al. Features of providing emergency and urgent medical care to patients receiving direct oral anticoagulants. Consensus document of an interdisciplinary expert group. *Herald of Arrhythmology.* 2018;92:59–72. DOI: 10.25760/VA-2018-92-59-72 (In Russ.)
28. Chernov A.A., Kleymenova E.B., Sychev D.A., et al. Causes of hemorrhagic complications in hospital patients, doses of anticoagulants. *Clin Pharmacol Ter.* 2018;27(5):23–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29 (In Russ.)
29. Gruzdeva A.A., Khokhlov A.L., Ilyin M.V. Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: analysis of use in the Russian Federation. *Qualitative clinical practice.* 2020;1:69–79. [doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-69-79](https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-69-79) (In Russ.)
30. Vorobyova N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in elderly patients: the dilemma of choice between efficacy and safety. *Medical alphabet. Cardiology.* 2018;2(16):6–14. (In Russ.)
31. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Hirsh J. (2001) Practical aspects of anticoagulant therapy. In: George J.N., et al. (eds). *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. P. 1497–1516.
32. Faraoni D., Samama C.M., Ranucci M., et al. Perioperative management of new oral anticoagulants: an international survey. *Clinics Lab Med.* 2014;34:637–654. DOI: 10.1016/j.lpm.2013.11.025
33. Chursin V.V., Batyrkhanova N.M., Imanbekova K.B., et al. Acquired coagulopathies. *Bulletin of AGIUV.* 2013;2:73–75. (In Russ.)
34. Vorobyov A.I., Vasiliev S.A., Gorodetsky V.M., et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy. *Hematology and transfusiology.* 2016;61(3):116–122. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-122-126 (In Russ.)
35. Ragni M.V. Liver Disease, Organ transplantation, and hemostasis. In: Kitchens C.S. (ed). (2004) *Consultative hemostasis and thrombosis.* W.B.: Saunders Company. P. 481–492.
36. Deloughery T.G. Hemorrhagic and thrombotic disorders in the intensive care setting. In: Kitchens C.S. (ed) (2004) *Consultative hemostasis and thrombosis.* W.B.: Saunders Company. P. 493–514.
37. Kearon C., Akl E.A., Omelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315–352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026