

ДАБИГАТРАН И ИДАРУЦИЗУМАБ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

М. Н. Замятин

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

DABIGATRAN AND IDARUCIZUMAB: PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS FOR SAFETY OF PATIENTS REQUIRING URGENT MEDICAL CARE

M. N. Zamyatin

N. I. Pirogov National medical surgical center, Moscow, Russia

Резюме. Если пациент, которому необходимо выполнить экстренное хирургическое вмешательство или травматичную процедуру, получает прямые оральные антикоагулянты, то для оказания медицинской помощи может потребоваться восстановление активности системы гемостаза. Самый быстрый и эффективный способ в таких случаях — использование антагонистов. Специфическим антагонистом дабигатрана является идаруцизумаб. В статье представлен обзор экспериментальных, доклинических, клинических исследований, а также результаты применения идаруцизумаба в повседневной практике. Показаны высокая эффективность и безопасность идаруцизумаба, отсутствие у него самостоятельной прокоагулянтной активности и иммуногенности. Введение препарата в дозе 5 г приводит к немедленному, в полном объеме, устранению гипокоагуляции, вызванной дабигатраном. Этот эффект практически не зависит от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии, тяжести состояния пациента и позволяет своевременно выполнить экстренное хирургическое вмешательство или неотложную процедуру, включая тромболизис у пациентов с ишемическим инсультом (библ.: 36 ист.).

Ключевые слова: дабигатран, идаруцизумаб, неотложная помощь.

Статья поступила в редакцию 02.06.2018 г.

Дабигатрана этексилат относится к группе прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) и является одним из основных препаратов, назначаемых для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском инсульта, а также для продленной и длительной профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений. После приема внутрь препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, а затем в процессе гидролиза в печени и плазме крови превращается в дабигатран — конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина, включая его свободную фракцию и тромбин, связанный с фибриновым сгустком.

Внедрение в клиническую практику дабигатрана, как и других ПОАК, позволило в значительной степени решить проблемы, связанные с приемом антагонистов витамина К. ПОАК тоже принимают

Abstract. If the patient has an indication for an emergency surgery or traumatic procedure, but receives direct oral anticoagulants, it may be necessary to quickly restore the activity of the coagulation system. The fastest and most effective way in such cases is the use of anticoagulant antagonists. Idarucizumab is a specific antagonist of dabigatran. The article presents an overview of experimental, preclinical, clinical studies, as well as the data about use of idarucizumab in practice. Idarucizumab showed high efficacy, safety and lack of procoagulant activity and immunogenicity. Infusion of 5 g of idarucizumab leads to an immediate and complete neutralization of dabigatran effects. This action doesn't depend on the age, sex, comorbidities, severity of patient condition, and allows to perform timely emergency surgical intervention or urgent procedure, including thrombolysis in patients with ischemic stroke (bibliography: 36 refs).

Key words: dabigatran, emergency care, idarucizumab.

Article received 02.06.2018.

per os, но в стандартных дозах, которые не зависят от пищи и не требуют лабораторного мониторинга, поскольку препараты имеют широкий терапевтический интервал и самые предсказуемые среди всех антикоагулянтов фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. При наличии таких свойств совсем не удивительно, что в многочисленных проспективных рандомизированных исследованиях, а также в реальной практике они доказали свою эффективность, безопасность и показали наличие преимуществ перед варфарином, в том числе и более низкую вероятность геморрагических осложнений [1–3].

В частности, в исследовании RE-LY было продемонстрировано, что применение обеих рекомендуемых дозировок дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки) было ассоциировано с меньшим, чем при приеме варфарина, риском

любых кровотечений, в том числе жизнеугрожающих и внутричерепных [4].

Однако относительное снижение частоты кровотечений не исключает вероятность их развития при длительном, тем более пожизненном, приеме антикоагулянтов. Каждый человек может получить травму, тяжесть которой будет существенно увеличена на фоне гипокоагуляции. Пациенту может потребоваться неотложное хирургическое вмешательство или травматичная процедура, выполнение которых на фоне нарушенного гемостаза может быть опасным или вообще противопоказанным. По данным клинических исследований, такие ситуации, при которых требуется быстро устранить эффект антикоагулянта и восстановить активность системы гемостаза, встречаются в среднем у 1–3 пациентов из каждых ста ежегодно [4]. В ряде случаев для нейтрализации эффекта ПОАК достаточно просто прекратить прием препарата, так как препараты этой группы имеют короткий (менее 17 ч) период полувыведения. Если восстановления гемостаза необходимо достигнуть быстрее, используют ряд неспецифических и специфических методов [5].

Применение неспецифических методов тоже основано на знании особенностей конкретного препарата, и для дабигатрана они направлены на снижение абсорбции в кишечнике, ускоренное выведение из организма, увеличение числа молекул-мишеней.

В экспериментальных исследованиях показана возможность связывания липофильной молекулы дабигатрана этексилата активированным углем [6]. Эти результаты позволяют рекомендовать прием активированного угля в стандартной дозе 30–50 г в качестве средства, направленного на снижение степени всасывания лекарственного средства из желудочно-кишечного тракта [7]. При этом следует учитывать, что дабигатран быстро всасывается в кишечнике, его пиковая концентрация в крови достигается в течение 0,5–2 ч после приема, поэтому прием активированного угля может быть потенциально полезным только в первые 2–3 ч.

Поскольку дабигатран, в отличие от других ПОАК, обладает низкой (35%) способностью к связыванию с белками плазмы крови, препарат может выводиться при гемодиализе, что было показано в контрольных исследованиях при однократном приеме дабигатрана пациентами, находящимися на хроническом гемодиализе, а также в единичных наблюдениях при кровотечениях [8, 9]. Выведение дабигатрана с помощью гемодиализа оказалось эффективной мерой, но малоприменимой в повседневной практике, так как для этого необходим адекватный сосудистый доступ (катетеризация центральных вен в условиях гипокоагуляции очень опасна), а так-

же технические и организационные возможности выполнения процедуры по экстренным показаниям.

При оказании медицинской помощи пациентам, получающим дабигатран, как и другие ПОАК, не следует забывать и о естественных путях элиминации препарата. Основная часть (85%) молекул дабигатрана выводится в неизменном виде почками. В неотложной ситуации, в том числе когда используется тактика «наблюдать и ждать», следует обеспечить условия для нормальной перфузии почек и поддержания диуреза (контроль артериального давления и сердечного выброса, профилактика и лечение гиповолемии, инотропная поддержка).

Теоретически нейтрализация или снижение антикоагулянтных эффектов дабигатрана могут быть достигнуты за счет использования концентратов протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора VIIa (rVIIa), т. е. за счет дополнительного насыщения крови факторами свертывания крови до уровня, превышающего ингибирующие возможности циркулирующего антикоагулянта. Последние прямо связаны с концентрацией дабигатрана в крови и зависят от времени после приема последней дозы. Соответственно и клинический эффект переливания концентратов плазменных факторов будет различным и не всегда положительным. Проспективные исследования у пациентов в экстренных ситуациях не проводились, а данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений противоречивы. Подчеркнем, что с помощью свежезамороженной плазмы достигнуть необходимой для преодоления эффекта антикоагулянта концентрации практически невозможно, поэтому ее в принципе не рассматривают в качестве потенциального средства нейтрализации действия ПОАК [7].

Так как неспецифические методы нейтрализации эффекта ПОАК не удовлетворяют всем потребностям клинической практики, в мире ведется разработка специфических антидотов. Наибольшего успеха на этом пути добились разработчики идаруцизумаба — специфического антагониста дабигатрана этексилата, первого из антагонистов ПОАК, разрешенного и уже активно используемого в клинической практике [10]. Учитывая тот факт, что идаруцизумаб проходит процесс регистрации в Российской Федерации и в ближайшее время станет доступен для клинического применения в нашей стране, в данной статье особенностям этого средства уделено основное внимание.

Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела, по своей структуре имеющий сходство с той частью тромбина, которая является мишенью для дабигатрана [11]. Гидрофобные, водородные и ионные связи обеспечивают идаруцизумабу высокое сродство

к дабигатрану, приблизительно в 350 раз сильнее, чем сродство дабигатрана к тромбину. Как следствие — реакция взаимодействия дабигатрана и антагониста происходит быстро и практически необратимо, а образующийся комплекс характеризуется большой стабильностью [11, 12].

Важно, что структурное сходство идаруцизумаба с тромбином является достаточным только для взаимодействия с дабигатраном. Идаруцизумаб не вступает во взаимодействие с другими факторами свертывания крови, включая FV, FVIII, FXIII и фибриноген. В исследованиях *in vitro* идаруцизумаб не влиял на значения показателей коагулограммы, а также на агрегационную способность тромбоцитов. Идаруцизумаб не изменял тромбиновое время (ТВ), не вызывал превращения фибриногена в фибрин и не усиливал генерацию тромбина. Таким образом, идаруцизумаб обладает селективным действием, его влияние на систему гемостаза ограничивается устранением эффекта дабигатрана. Отсутствие значимых связей с другими ферментами каскада коагуляции позволяют вводить идаруцизумаб в избыточной дозе без угрозы спровоцировать тромбообразование. В доклинических исследованиях способность идаруцизумаба нейтрализовать эффекты дабигатрана изучали на мышах, которым последовательно вводили дабигатран и идаруцизумаб в эквивалентных дозах [11]. Эффект дабигатрана подтверждали изменения ТВ в 4 раза и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 2 раза. В течение 1-й мин после введения идаруцизумаба значения этих показателей возвращались к исходному уровню. В сравнительном исследовании на модели кровотока в поврежденном сосуде с использованием донорской крови *in vitro* идаруцизумаб полностью устранял влияние дабигатрана на время свертывания, динамику генерации тромбина, образование фибрина и адгезию тромбоцитов, в отличие от неактивированного (в дозе 70 МЕ/кг) и активированного (25 и 75 МЕ/кг) КПК [13].

Следующий этап испытаний нейтрализующих свойств идаруцизумаба провели Grottke и соавт. на модели острой травмы печени свиней, предварительно получавших дабигатрана этексилат *per os* 30 мг/кг дважды в течение 3 дней, с последующей инфузией препарата в дозе 0,77 мг/кг/ч в течение 30 мин и 0,52 мг/кг/ч в течение часа [14]. В результате к моменту получения травмы у животных была достигнута концентрация дабигатрана 1423 ± 432 нг/мл, которая значительно превышала терапевтическую (50–250 нг/мл) и закономерно вызывала увеличение значений ТВ, АЧТВ, а также показателей времени свертывания крови и времени образования сгустка при тромбоэластометрии. Через час после получения травмы, когда кровопотеря составля-

ла 1978 ± 265 мл, у животных брали кровь на исследование гемостаза и *ex vivo* изучали нейтрализующие дабигатран свойства неактивированного КПК (30 и 60 МЕ/кг), активированного КПК (аКПК) (30 и 60 мг/кг), рекомбинантного активированного FVIIa фактора (90 и 180 мг/кг) и идаруцизумаба (30 и 60 мг/кг). Идаруцизумаб оказался единственным препаратом, который снижал концентрацию дабигатрана до нуля (ниже определяемого уровня) и полностью восстанавливал значения всех показателей гемостаза. Интересно, что в этом исследовании препараты КПК и аКПК тоже значительно нейтрализовали влияние дабигатрана практически на все исследуемые показатели, за исключением АЧТВ, в отличие от рекомбинантного FVIIa, который не имел никакого влияния ни на один из изученных показателей. Избирательное действие КПК на показатели коагуляции отражают, по мнению авторов, в большей степени сохраняющиеся проблемы с лабораторным мониторингом активности ПОАК. В то же время отсутствие нейтрализующих свойств у рекомбинантного FVIIa определяется его участием в процессе коагуляции: он влияет на скорость генерации тромбина, но не может повысить концентрацию протромбина.

В следующем исследовании с применением той же модели авторы уже *in vivo* оценивали клиническое значение нейтрализующих свойств идаруцизумаба в различных дозах, вводя антагонист внутривенно животным через 15 мин после травмы [15]. Показано, что у животных, получавших дабигатран в супратерапевтических дозах, достоверно практически в 2 раза увеличивался объем кровопотери (в первые 12 мин после травмы кровопотеря составила 786 ± 39 и 409 ± 53 мл (контроль), $p < 0,0001$). Общий объем кровопотери в группе, получившей дабигатран без антагониста, составил $2,977 \pm 316$ мл. Введение идаруцизумаба в дозах 30, 60 и 120 мг/кг приводило к значимому снижению потери крови — $1,586 \pm 619$, $1,065 \pm 97$ и $1,140 \pm 109$ мл соответственно. Идаруцизумаб очень быстро восстанавливал значения всех исследуемых показателей гемостаза: в течение 15 мин после начала его введения кровотечение остановилось у всех животных, что и предопределило исход травмы. Летальность в контрольной группе животных, получавших лечение только кристаллоидами (10 мл/кг/ч), составила 100%. В группе животных, получивших идаруцизумаб в дозе 30 мг/кг, 1 из 6 животных погибло, в остальных группах выжили все. Таким образом, в случае травмы, сопровождающейся массивной кровопотерей, идаруцизумаб показал себя средством, эффективно устраняющим антикоагулянтные эффекты дабигатрана и способствующим остановке кровотечения, даже если концентрация последнего существенно превышает терапевтический интервал.

Безопасность, переносимость и особенности фармакокинетики при введении человеку идаруцизумаба изучены в нескольких исследованиях I фазы, в которых в общей сложности приняли участие 157 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте 18–45 лет [16, 17].

На первом этапе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 86 испытуемых, разделенных на 10 групп, получили однократно идаруцизумаб в дозе от 20 мг до 8 г в виде 1-часовой инфузии. На втором этапе этого исследования 24 добровольца получили 1, 2 или 4 г идаруцизумаба в виде инфузии продолжительностью 5 мин [16]. В обеих подгруппах пиковая концентрация препарата в плазме крови была отмечена в момент окончания инфузии, а ее величина была пропорциональна дозе. Кинетика идаруцизумаба соответствовала мультифазной модели с ограниченным внесосудистым распределением. После внутривенной инфузии 5 г препарата средний объем распределения в стабильной фазе составлял 8,9 л. После окончания инфузии средние концентрации идаруцизумаба в плазме быстро снижались, достигнув $\leq 5\%$ от пиковых концентраций через 4 ч. Это соответствовало наблюдаемой почечной экскреции идаруцизумаба, преобладающей в течение первых 4 ч. Начальный период полувыведения идаруцизумаба составил 39–54 мин при общем клиренсе 47 мл/мин, а конечный период полувыведения — 10,3 ч. Тот факт, что большая часть почечной экскреции произошла в первые 4 ч после инфузии, может объяснять транзиторную протеинурию, которая тоже достигала своего максимума к 4-му ч после введения идаруцизумаба и проходила в течение 12–24 ч. В отдельных случаях транзиторная протеинурия сохранялась более 24 ч. В целом исследование показало, что фармакокинетический профиль идаруцизумаба отвечает требованию быстрого пикового воздействия и быстрого прекращения эффекта.

Важно, что в отсутствие дабигатрана идаруцизумаб не влиял на параметры коагуляции или эндогенный потенциал тромбина. Общая частота нежелательных явлений (НЯ) была одинаковой для идаруцизумаба и плацебо и не зависела от дозы идаруцизумаба. НЯ, связанные с введением препарата, отмечены в 2 случаях плацебо-группы и в 3 — после введения идаруцизумаба, все минимальной интенсивности, не потребовавшей выведения из исследования.

Во второй части исследования 1, 2 или 4 г идаруцизумаба в виде одной 5-минутной инфузии и 5 + 2,5 г этого препарата (две инфузии по 5 мин) вводили 47 добровольцам, предварительно в течение 4 дней получавшим 2 раза в день 220 мг дабигатрана этексилат через 2 ч после приема конечной дозы [17]. Первичной конечной точкой была частота побочных эффектов, вторичными — степень восстановления значений показателей коагуло-

граммы — ТВ, ТВ с разбавленным тромбином (дТВ), экаринового теста, АЧТВ. Введение идаруцизумаба не сопровождалось серьезными НЯ, требующими дополнительного лечения или прекращения исследования, частота остальных НЯ была минимальной и не зависела от дозы. Идаруцизумаб немедленно после введения и необратимо в дозозависимом объеме (74, 94, 98 и 99%) восстанавливал все показатели коагулограммы.

Таким образом, результаты I фазы показали, что введение идаруцизумаба обеспечивает немедленное, полное и устойчивое устранение гипокоагуляции, индуцированной дабигатраном, и хорошо переносится здоровыми мужчинами без каких-либо неожиданных или клинически значимых проблем безопасности.

Кроме того, фармакокинетика и нейтрализующие свойства идаруцизумаба были изучены в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании Ib фазы 12 добровольцев среднего возраста (45–64 года), 16 — пожилого (65–80) и 18 — имевших легкие (клиренс креатинина 60–90 мл/мин ($n = 12$)) или умеренные (30–60 мл/мин ($n = 6$)) нарушения функции почек [18].

В исследовании участвовали и мужчины, и женщины, все здоровые испытуемые получали дабигатрана этексилат 220 мг 2 раза в день в течение 4 дней, пациенты с почечной недостаточностью — 150 мг 2 раза в день. Через 2 ч после финальной дозы каждому из них была выполнена быстрая, в течение 5 мин, инфузия идаруцизумаба в одной из следующих дозировок: 1, 2,5, 5 г, 2 × 2,5 г или плацебо, что привело во всех случаях к полному и быстрому восстановлению всех показателей коагулограммы. Возраст не влиял на фармакокинетику идаруцизумаба, в то время как нарушение функции почек вело к увеличению периода полувыведения препарата (на 49%) и снижению клиренса. При этом почечная недостаточность не меняла нейтрализующую способность идаруцизумаба. Эффект был полным у всех пациентов, а стойким, как и в предыдущем исследовании, только в группах, получивших идаруцизумаб в виде инфузии 5 г в течение 5 мин или двух инфузий по 2,5 г в течение 5 мин. Таким образом, нейтрализующая способность идаруцизумаба не зависит от возраста и функции почек.

Следует отметить, что зависимость продолжительности и необратимости действия идаруцизумаба от дозы связана с различиями в объемах распределения идаруцизумаба (8,9 л) и дабигатрана (50–70 л). Введенный внутривенно идаруцизумаб незамедлительно и необратимо нейтрализует все молекулы дабигатрана, циркулирующие в плазме, восстанавливая гемостаз и значения показателей коагулограммы. В то же время снижение концентрации свободного дабигатрана в плазме до уровня, близкого к нулю, ведет к перераспределению препарата из периферических депо с соответствующим

повышением в плазме. Эти молекулы могут быть связаны идаруцизумабом, только если последний присутствует в избытке. Поэтому при использовании идаруцизумаба в минимальных из сравниваемых доз отмечено появление повторных лабораторных признаков гипокоагуляции. Несмотря на то что эти признаки не сопровождалась клинически значимыми изменениями системы коагуляции, полученные результаты стали одним из оснований для рекомендации вводить идаруцизумаб в дозе 5 г. Другим основанием для выбора этой дозы стали результаты фармакокинетических анализов во время исследования RE-LY, которые позволили рассчитать количество идаруцизумаба, необходимое для того, чтобы нейтрализовать любые, даже самые высокие, концентрации дабигатрана в плазме крови, зарегистрированные при его приеме в терапевтических дозах [19]. Для таких пациентов 2 г идаруцизумаба, по расчетам, обеспечивали полную нейтрализацию антикоагулянтного эффекта в 70% случаев, а 5 г — в 99%. По этой причине для последующих испытаний и клинической практики была рекомендована доза идаруцизумаба, равная 5 г.

Обнадеживающие результаты экспериментальных исследований и исследований I фазы, а также быстрое распространение метода профилактики инсульта с помощью ПОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий предопределили дизайн последующих клинических исследований. Основным из них является RE-VERSE AD, проводившееся с июня 2014 по июль 2016 г., в которое были включены 503 пациента, проходивших лечение в 173 исследовательских центрах в 39 странах [20].

По своему дизайну это исследование значительно отличалось от клинических испытаний, проводимых для регистрации лекарственных средств [21]. В данном случае авторами был выбран дизайн открытого проспективного исследования с одной когортой. К тому времени в слепых плацебо-контролируемых исследованиях I фазы были показаны эффективность и безопасность идаруцизумаба, и проводить после этого плацебо-контролируемые исследования в реальной ситуации оказания неотложной помощи было бы просто неэтичным. При отсутствии других стандартизованных способов нейтрализации эффекта дабигатрана — «золотого стандарта» проведение контролируемого исследования с использованием неспецифических методов восстановления гемостаза и клиническими результатами в качестве первичной конечной точки потребовало бы включения тысяч пациентов и могло занять 5–10 лет с учетом трудностей поиска и отбора таких пациентов в исследование. При выборе анализов для оценки влияния дабигатрана и идаруцизумаба на гемостаз было принято во внимание, что использование трудоемких экспериментальных или качественных тестов могло бы нарушить процесс оказания помощи и было не в интересах

пациента. В конечном итоге авторами в качестве критериев включения были выбраны только клинические признаки, и в соответствии с протоколом врач-исследователь самостоятельно принимал решение о том, насколько в конкретном случае необходимо немедленное устранение гипокоагуляции, вызванное приемом дабигатрана. Перечень критериев «невключения» был максимально ограничен: пациенты могли иметь любые угрожающие жизни острые состояния, а при лечении врачи могли использовать любые иные способы восстановления гемостаза и гемостатические препараты. При этом были определены две основные группы пациентов: группа А — пациенты с массивным или угрожающим жизни кровотечением на фоне дабигатрана и группа В — пациенты, принимающие дабигатран, без кровотечения, нуждающиеся в неотложных процедурах или оперативных вмешательствах, которые нельзя отложить более чем на 8 ч и которые не могут быть безопасно выполнены без предварительного восстановления системы гемостаза.

Первичная конечная точка эффективности исследования основывалась на лабораторных оценках коагуляции, которые проводились в центральной лаборатории, включали определение степени восстановления дТВ и времени экаринового теста после введения антагониста. Эффективность определяли по максимальному процентному изменению антикоагулянтного эффекта дабигатрана в течение 4 ч после завершения инфузии идаруцизумаба. Эти тесты были дополнены также прямым измерением количества общего и несвязанного дабигатрана в плазме крови в качестве контроля, позволяющего оценить связь изменений значений коагулограммы с концентрацией антикоагулянта. Ключевыми клиническими конечными точками стали время прекращения кровотечения у пациентов группы А и субъективная оценка хирургом состояния гемостаза во время оперативного вмешательства у пациентов группы В.

Из 503 включенных в исследование пациентов 478 (95%) получали дабигатран для профилактики инсульта в связи с фибрилляцией предсердий. Средний возраст составил 78 лет, большинство пациентов имели отягощающие состояния сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию (78,3%), ишемическую болезнь сердца (35,4%), хроническую сердечную недостаточность (36,2%), сахарный диабет (30,2%), инсульт (21,7%) или транзиторную ишемическую атаку (9,3%), активный онкологический процесс (8,5%) и кровотечение в анамнезе (7,4%). У 43,3% больных клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault, составил менее 50 мл/мин.

Из 301 пациента в группе А у 137 (45,5%) диагностировано желудочно-кишечное кровотечение, 98 (32,6%) поступили с внутричерепным кровоизлиянием, а у 78 (25,9%) причиной кровотечения стала трав-

ма. Кровотечение было признано серьезным или опасным для жизни у 265 пациентов (88,0%) и потребовало хирургического вмешательства у 61 из них (20,3%).

В группе В из 202 пациентов 197 (97,5%) были выполнены необходимые хирургические вмешательства или процедуры. Среднее время от первого введения идаруцизумаба до начала процедуры составило 1,6 ч. Показания к неотложной операции или вмешательству были различные, но наиболее часто — неотложная патология органов брюшной полости (ущемленная грыжа, острый холецистит, перитонит) — 31,2%, переломы или инфекции в области тазобедренного сустава и бедра — 20,3%, неотложная сосудистая патология (нарушения ритма, требующие инвазивных процедур; аневризмы) — 18,3%.

Все пациенты, включенные в RE-VERSE AD, получили 5 г идаруцизумаба, которые вводили в виде двух последовательных быстрых внутривенных инфузий по 2,5 г. Только 9 из 503 пациентов (1,8%) получили более 5 г идаруцизумаба, по 4 пациента в каждой группе — из-за рецидива кровотечения или необходимости выполнения повторного экстренного вмешательства (еще один пациент исключен из анализа из-за ошибочного введения дополнительных доз антагониста). Среднее время, прошедшее от последней дозы дабигатрана до первой инфузии идаруцизумаба, составило 14,6 ч в группе А и 18,0 ч в группе В.

Результаты исследования показали высокую эффективность идаруцизумаба. По результатам лабораторных тестов средний максимальный уровень восстановления значений показателей коагулограммы в течение первых 4 ч после введения идаруцизумаба составил 100%. Восстановление было быстрым и не зависело от возраста, пола, функции почек и концентрации дабигатрана при поступлении. В среднем перед введением антагониста концентрация свободного дабигатрана в плазме составляла 100 нг/мл в группе А и 73,6 нг/мл в группе В. После введения идаруцизумаба концентрация стала ниже 20 нг/мл у всех больных, за исключением трех, т. е. достигла уровня, не влияющего на гемостаз. У большинства больных концентрация дабигатрана оставалась ниже этого значения более 24 ч. Однако у 114 из 497 (23%) она вновь превысила 20 нг/мл (примерно через 12 ч), из них у 67 ее рост отмечался только однократно в пробе, взятой через 24 ч от момента введения идаруцизумаба. У 10 пациентов группы А повторное увеличение концентрации дабигатрана можно было связать с рецидивом кровотечения, 3 из них врачи ввели дополнительную дозу антагониста. В группе В таких наблюдений не было. Следует отметить, что к этому моменту (через 24 ч) средняя концентрация идаруцизумаба снизилась до уровня менее 1% от пиковой.

При изучении клинических результатов применения идаруцизумаба в группе А из анализа были

исключены 98 пациентов с внутричерепными кровотечениями, поскольку у них сложно установить момент остановки кровотечения. Среди остальных 203 пациентов у 134 (67,7%) кровотечение остановилось в течение 1-х сут, в среднем через 2,5 ч (95% ДИ от 2,2 до 3,9). У остальных 69 пациентов кровотечение либо прекратилось до начала введения идаруцизумаба (у 2 пациентов), либо его нельзя было визуализировать, чтобы узнать, остановилось или продолжалось кровотечение в момент введения этого препарата.

Среди 197 пациентов в группе В состояние гемостаза во время хирургического вмешательства было оценено как «нормальное» у 184 пациентов (93,4%), «минимально нарушенное» — у 10 (5,1%), «умеренно нарушенное» — у 3 (1,5%); «значительных нарушений» гемостаза отмечено не было.

Таким образом, по данным исследования RE-VERSEAD, при оказании неотложной медицинской помощи 503 пациентам, получавшим дабигатран и поступившим в стационар с продолжающимся угрожающим жизни кровотечением или без кровотечения, но с показаниями для экстренного хирургического вмешательства, введение идаруцизумаба позволило быстро и полностью нейтрализовать антикоагулянтные эффекты дабигатрана более чем у 98% пациентов. Доза идаруцизумаба 5 г была достаточной у 98% пациентов, и у большинства больных эффект сохранялся более 24 ч. По скорости получения эффекта, степени реверсии и ее продолжительности результаты этого исследования согласуются с данными, полученными на здоровых добровольцах, что позволяет экстраполировать их на любые из аналогичных ситуаций в повседневной медицинской практике независимо от возраста, пола, наличия сопутствующих заболеваний, состояния пациента в момент оказания помощи и других клинически значимых факторов.

Следует также отметить, что во всех доклинических и клинических исследованиях разработчики препарата в рамках изучения его профиля безопасности уделяли особое внимание важнейшему вопросу: обладает ли он собственной протромботической активностью и иммуногенностью?

Внимание к самостоятельной протромботической активности связано в первую очередь с известными фактами стимулирования тромбообразования при введении пациентам с приобретенной или врожденной коагулопатией концентрированных препаратов протромбинового комплекса. Идаруцизумаб в экспериментах не вступал во взаимодействие с факторами свертывающей системы. На первом этапе исследования I фазы идаруцизумаб в дозе до 8 г, введенный в течение 1 ч, или 4 г, введенный в течение 5 мин, не влиял на параметры свертывания (ДТВ, экариновое и активированное время свертывания, ТВ, АЧТВ и активированное время свертывания), измеренные через 15 мин после

окончания инфузии (т. е. при пиковых уровнях плазмы) [16]. Кроме того, эти дозы идаруцизумаба не влияли на формирование эндогенного тромбина. Аналогичным образом во второй части этого исследования, когда идаруцизумаб (при дозах ≥ 2 г) полностью ингибировал активность дабигатрана, значения показателей генерации тромбина восстанавливались до уровня, предшествующего назначению дабигатрана, но не превышали его [17]. Эти данные подтвердили отсутствие каких-либо анти-тромботических или протромботических свойств идаруцизумаба [22].

В исследовании RE-VERSE AD тромботические события развились у 24 из 503 пациентов (4,8%, 14 в группе А и 10 в группе В) в течение 30 дней после лечения и у 34 пациентов (6,8%, 19 в группе А и 15 в группе В) в течение 90 дней [20]. Эти показатели в целом соответствуют средней частоте таких осложнений после крупных хирургических процедур или при лечении пациентов с массивным кровотечением [23, 24]. При этом частота тромботических событий ниже, чем в исследованиях, где в неотложных ситуациях для восстановления гемостаза, нарушенного приемом антагонистов витамина К, использовали КПК [23–25]. Авторы считают, что основной причиной развития тромботических осложнений в исследовании RE-VERSE AD является не эффект идаруцизумаба, а позднее начало приема антикоагулянта в восстановительном периоде. Большинство тромботических событий в группе А (11 из 14) произошло у пациентов, которые не получали антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты после стабилизации состояния, остановки кровотечения или выполнения операции [20]. Таким образом, существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что идаруцизумаб не обладает самостоятельным эффектом в отношении системы гемостаза.

Любой лекарственный препарат белковой природы может вызывать иммунный ответ, интенсивность которого может быть разной — от образования антител в низком титре до анафилактической реакции. Поэтому обязательным элементом оценки безопасности биопрепаратов является изучение иммуногенности [26, 27].

Иммуногенность идаруцизумаба изучали, анализируя состав крови добровольцев, участвовавших в исследованиях I фазы, включая исследование, проведенное в Японии. Всего были исследованы образцы 283 человек, из которых 59 получили плацебо, 107 — идаруцизумаб, 117 — дабигатран и идаруцизумаб [28, 29]. У 33 человек (12%) антитела к идаруцизумабу были обнаружены еще до введения препарата, обычно в низком титре, не влияющем на фармакологические свойства препарата. У 9 испытуемых среди получивших идаруцизумаб (4%) антитела были обнаружены в конце наблюдения, тоже в низком титре, по расчетам, в количестве, эк-

вивалентном $<0,3\%$ присутствующего в плазме препарата после его введения в дозе 5 г, и тоже в той части молекулы идаруцизумаба, которая не участвует в его связи с дабигатраном. В исследовании RE-VERSE AD антитела против идаруцизумаба были обнаружены у 28 из 501 пациентов, участвовавших в оценке (5,6%). Из этих 28 пациентов у 19 они были выявлены до введения идаруцизумаба и у 9 появились во время лечения. Титры антител обычно были низкими, и ранее существовавшие антитела не оказывали заметного влияния на активность идаруцизумаба [20]. Клиническое значение этих антител остается пока неясным.

Таким образом, в исследовании III фазы не было выявлено каких-либо данных о потенциальных опасностях идаруцизумаба, связанных с его иммуногенностью.

Следует также отметить, что идаруцизумаб был разрешен для клинического применения еще до полного окончания исследования RE-VERSEAD, только на основании данных промежуточного анализа результатов лечения первых 90 включенных в исследование пациентов [30]. За последующие два года в мире накоплен определенный опыт использования этого антидота при оказании неотложной помощи.

Одной из первых клинических ситуаций, где идаруцизумаб использовали для нейтрализации эффекта дабигатрана, стали пациенты с острым инсультом и показанием к тромболитической терапии [31, 32]. Например, в Национальный регистр Чехии к октябрю 2017 г. было включено 13 больных с острым ишемическим инсультом, которым после нейтрализации эффекта дабигатрана внутривенной инфузией 5 г идаруцизумаба была проведена тромболитическая терапия [33]. У 2 пациентов развилось внутримозговое кровоизлияние, у одного — тяжелое. Других геморрагических осложнений не было. Повторный инсульт развился у двух больных с фибрилляцией предсердия. В течение 3 мес 3 пациента умерли (у одного из пациентов причиной смерти стало внутримозговое кровоизлияние, у второго — повторный ишемический инсульт с окклюзией базилярной артерии, у третьего — сердечная недостаточность с кардиогенным шоком; во всех трех случаях авторы не выявили связи с применением идаруцизумаба), у остальных отмечен хороший клинический результат. Авторы считают, что полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности тромболитической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом, получивших дабигатран после нейтрализации его действия идаруцизумабом.

Сотрудники отделений неврологии и нейрохирургии Германии собрали данные из 22 медицинских центров о 31 пациенте с острым инсультом, которые получали идаруцизумаб для нейтрализации эффекта дабигатрана [34]. В 19 случаях ишемического инсульта после восстановления гемостаза

был выполнен тромболизис, у 79% — с положительным результатом, во всех случаях без геморрагических осложнений. В 12 наблюдениях идаруцизумаб вводили пациентам с геморрагическим инсультом, рост гематомы после инфузии антагониста продолжился у 2 пациентов. У 8 пациентов в этой группе авторы отметили положительный результат. Авторы пришли к заключению, что тромболизис после реверсии активности дабигатрана идаруцизумабом в случае ишемического инсульта является выполнимой, простой в управлении, эффективной и относительно безопасной процедурой. При дабигатран-ассоциированном внутричерепном кровоизлиянии идаруцизумаб может предотвратить рост гематомы и улучшить исход.

Анализируя опубликованные случаи применения идаруцизумаба перед выполнением тромболизиса у пациентов с острым ишемическим инсультом, следует отметить, что у данных пациентов оно стало возможно исключительно благодаря возможности нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана с помощью специфического антагониста — идаруцизумаба. В случае отсутствия возможности устранения антикоагулянтного эффекта выполнение тромболитической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом, безусловно, недопустимо.

Врачи Тайваня опубликовали свои данные об 11 случаях применения идаруцизумаба для нейтрализации эффекта дабигатрана при массивном кровотечении, переломе, требовавшем оперативного лечения, и остром ишемическом инсульте с показаниями к тромболизису [35]. Во всех случаях авторы отметили восстановление адекватного гемостаза и

отсутствие осложнений, связанных с такой лечебной тактикой.

В Австралии опубликованы данные о результатах применения идаруцизумаба при оказании помощи 23 пациентам с сентября 2015 по декабрь 2017 г. [36]. У 17 из них (74%) были кровотечения, а 6 (26%) потребовались срочные операции/процедуры. Во всех случаях идаруцизумаб помог остановке кровотечения или своевременному выполнению операции, только 17% пациентов получали дополнительно гемостатические средства, переливания донорской плазмы были полностью исключены.

Таким образом, данные доклинических и клинических исследований, как и опыт, полученный в повседневной практике врачей разных стран, подтверждают эффективность и безопасность применения идаруцизумаба для нейтрализации эффекта дабигатрана при оказании неотложной медицинской помощи пациентам, получавшим дабигатран и поступившим в стационар с продолжающимся угрожающим жизни кровотечением или без кровотечения, но с показаниями для экстренного хирургического вмешательства. В таких случаях введение специфического антагониста дабигатрана — идаруцизумаба позволяет выполнить экстренную хирургическую операцию или неотложную процедуру своевременно, избежать потенциальных рисков, связанных с задержкой выполнения вмешательства или его выполнением у пациента, находящегося в состоянии гипокоагуляции, а следовательно, обеспечить наилучшие результаты экстренной медицинской помощи пациенту, предотвратить развитие возможных осложнений и во многих случаях сохранить ему жизнь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Liew A., O'Donnell M., Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a metaanalysis of randomized trials. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 1419–24.
- Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., Camm A. J., Weitz J. I., Lewis B. S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E. M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–62.
- Wu C., Alotaibi G. S., Alsaleh K., Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb. Res.* 2014; 134: 627–32.
- Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P. A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B. S., Darius H., Diener H. C., Joyner C. D., Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (12): 1139–51.
- Siegal D. M. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2015; 39 (3): 395–402.
- van Ryn J., Sieger P., Kink-Eiband M., Gansser D., Clemens A. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro. *Blood.* 2009; 114: 1065.
- Ревишвили А. Ш., Шляхто Е. В., Замятин М. Н., Баранова Е. И., Божкова С. А., Вавилова Т. В., Голухова Е. З., Драпкина О. М., Жибурт Е. Б., Журавлева М. В., Загородный Н. В., Затеищников Д. А., Золотухин И. А., Иванова Г. Е., Кобалава Ж. Д., Лебединский К. М., Михайлов Е. Н., Напалков Д. А., Новикова Н. А., Новикова Т. Н., Сапелкин С. В., Стойко Ю. М., Хасанова Д. Р., Шамалов Н. А., Явелов И. С., Янишевский С. Н. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии.* 2018; 92: 59–72. [Revishvili A. Sh., Shlyakhto E. V., Zamyatin M. N., Baranova E. I., Bozhkov S. A., Vavilova T. V., Golukhova E. Z., Drapkina O. M., Zhiburt E. B., Zhuravleva M. V., Zagorodny N. V., Zateyshchikov D. A., Zolotukhin I. A., Ivanova G. E., Kobalava Zh. D., Lebedinskiy K. M., Mikhailov E. N., Napalkov D. A., Novikova N. A., Novikova T. N., Sapelkin S. V., Stoyko Yu. M., Khasanova D. R., Shamalov N. A., Yavelov I. S., Yanishevskiy S. N. Features of emergency and emergency medical care for patients receiving

- direct oral anticoagulants: the conciliation document of the interdisciplinary group of experts. *Bulletin of Arrhythmology*. 2018; 92: 59–72. (In Russian)]
8. *Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Mazur D.* Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 259–68.
 9. *Singh T., Maw T. T., Henry B. L., Pastor-Soler N. M., Unruh M. L., Hallows K. R., Nolin T. D.* Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 1533–9.
 10. *Reilly P. A., van Ryn J., Grottke O., Glund S., Stangier J.* Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *Am. J. Med.* 2016; 129 (11S): S64–S72. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.06.007
 11. *Schiele F., van Ryn J., Canada K., Newsome C., Sepulveda E., Park J., Nar H., Litzemberger T.* A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterisation. *Blood*. 2013; 121: 3554–62. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468207
 12. *Glund S., Stangier J., Schmohl M., Gansser D., Norris S., van Ryn J., Lang B., Ramael S., Moschetti V., Gruenenfelder F., Reilly P., Kreuzer J.* Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015; 386: 680–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
 13. *Arellano-Rodrigo E., Lopez-Vilchez I., Molina P., Pino M., Diaz-Ricart M., van Ryn J., Escolar G.* Idarucizumab fully restores dabigatran-induced alterations on platelet and fibrin deposition on damaged vessels: studies in vitro with circulating human blood. *Blood*. 2014; 124: 2878.
 14. *Grottke O., van Ryn J., Spronk H. M., Rossaint R.* Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit. Care.* 2014; 18: R27.
 15. *Grottke O., Honickel M., van Ryn J., ten Cate H., Rossaint R., Spronk H. M.* Idarucizumab, a specific dabigatran reversal agent, reduces blood loss in a porcine model of trauma with dabigatran anticoagulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 1518–9.
 16. *Glund S., Moschetti V., Norris S., Stangier J., Schmohl M., van Ryn J., Lang B., Ramael S., Reilly P.* A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb. Haemost.* 2015; 113 (5): 943–51. DOI: 10.1160/TH14-12-1080
 17. *Glund S., Stangier J., Schmohl M., Gansser D., Norris S., van Ryn J., Lang B., Ramael S., Moschetti V., Gruenenfelder F., Reilly P., Kreuzer J.* Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015; 386: 680–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
 18. *Glund S., Stangier J., van Ryn J., Schmohl M., Moschetti V., Haazen W., De Smet M., Gansser D., Norris S., Lang B., Reilly P., Kreuzer J.* Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double blind, crossover phase Ib study. *Clin. Pharmacokinet.* 2017; 56 (1): 41–54. DOI: 10.1007/s40262-016-0417-0
 19. *Reilly P. A., Lehr T., Haertter S., Connolly S. J., Yusuf S., Eikelboom J. W., Ezekowitz M. D., Nehmiz G., Wang S., Wallentin L.* 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): 321–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.104
 20. *Pollack C. V. Jr., Reilly P. A., van Ryn J., Eikelboom J. W., Glund S., Bernstein R. A., Dubiel R., Huisman M. V., Hylek E. M., Kam C. W., Kamphuisen P. W., Kreuzer J., Levy J. H., Royle G., Selke F. W., Stangier J., Steiner T., Verhamme P., Wang B., Young L., Weitz J. I.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (5): 431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
 21. *Pollack C. V. Jr., Reilly P. A., Bernstein R., Dubiel R., Eikelboom J., Glund S., Huisman M. V., Hylek E., Kam C. W., Kamphuisen P. W., Kreuzer J., Levy J. H., Selke F., Stangier J., Steiner T., Wang B., Weitz J. I.* Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb. Haemost.* 2015; 114: 198–205. DOI: 10.1160/TH15-03-0192
 22. *Schmohl M., Glund S., Harada A., Imazu S., De Smet M., Moschetti V., Ramael S., Ikushima I., Gruenenfelder F., Reilly P., Stangier J.* Idarucizumab does not have procoagulant effects: Assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2017; 117: 269–76.
 23. *Sarode R., Milling T. J., Refaai M. A., Mangione A., Schneider A., Durn B. L., Goldstein J. N.* Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013; 128: 1234–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283
 24. *Goldstein J. N., Refaai M. A., Milling T. J. Jr., Lewis B., Goldberg-Alberts R., Hug B. A., Sarode R.* Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015; 385: 2077–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61685-8
 25. *Steiner T., Poli S., Griebel M., Hüsing J., Hajda J., Freiburger A., Bendszus M., Bösel J., Christensen H., Dohmen C., Hennerici M., Kollmer J., Stetefeld H., Wartenberg K. E., Weimar C., Hacke W., Veltkamp R.* Fresh frozen plasma versus prothrombin concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 566–73. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00110-1
 26. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: immunogenicity assessment for therapeutic protein products, 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm338856.pdf> (accessed 02.06.2018).
 27. *Sethu S., Govindappa K. F., Alhaidari M. F., Pirmohamed M., Park K., Sathish J.* Immunogenicity to biologics: mechanisms, prediction and reduction. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2012; 60: 331–44. DOI: 10.1007/s00005-012-0189-7
 28. *van Ryn J., Norris S., Ramael S., Ikushima I., Haazen W., Harada A., Moschetti V., Imazu S., Reilly P., Lang B., Stangier J., Glund S.* Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab: pooled analysis of phase I data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (13S): 2289.
 29. *Norris S., Ramael S., Ikushima I., Haazen W., Harada A., Moschetti V., Imazu S., Reilly P. A., Lang B., Stangier J., Glund S.* Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83: 1815–25.
 30. *Pollack C. V., Reilly P. A., Eikelboom J., Glund S., Verhamme P., Bernstein R. A., Dubiel R., Huisman M. V., Hylek E. M., Kam-*

- phuisen P. W., Kreuzer J., Levy J. H., Sellke F. W., Stangier J., Steiner T., Wang B., Kam C. W., Weitz J. I. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 511–20.
31. Vosko M. R., Bocksrucker C., Drwiła R., Dulíček P., Hauer T., Mutzenbach J., Schlimp C. J., Špinler D., Wolf T., Zugwitz D. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2017; 43: 306–17.
 32. Pikija S., Sztriha L. K., Mutzenbach J. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs.* 2017; 31 (9): 747–57.
 33. Šaňák D., Jakubiček S., Černík D., Herzig R., Kunáš Z., Mikulík R., Ostrý S., Reif M., Rohan V., Tomek A., Veverka T. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after a reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: a real-world clinical experience. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (9): 2479–83. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004
 34. Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K., Berrouschot J., Cangür H., Daffertshofer M., Edelbusch S., Gröschel K., Haase C. G., Harloff A., Held V., Kauert A., Kraft P., Lenz A., Müllges W., Obermann M., Partowi S., Purrucker J., Ringleb P. A., Röther J., Rossi R., Schäfer N., Schneider A., Schuppner R., Seitz R. J., Szabo K., Wruck R. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany — A national case collection. *Int. J. Stroke.* 2017; 12 (4): 383–91. DOI: 10.1177/1747493017701944
 35. Tsai L. K., Lin H. J., Chua S. K., Liao P. C., Yang Y. P., Chou P. C., Lee C. W., Lin M. J., Chen H. M., Yeh J. T., Li Y. H. Real-World Experience with Idarucizumab to Reverse Anticoagulant Effect in Dabigatran-Treated Patients: Report of 11 Cases from Taiwan. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (2): e27–e33. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.044
 36. Brennan Y., Favaloro E.J., Pasalic L., Keenan H., Curnow J. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Intern. Med. J.* 2018 Jun 5. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/imj.13995

УВЕДОМЛЕНИЕ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Вся работа выполнена одним автором.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Замятин Михаил Николаевич — докт. мед. наук, профессор, главный анестезиолог, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Россия, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, конт. тел.: +7(916)9221667, e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru

ACKNOWLEDGMENT

The author declares no conflict of interest in relation to the publication of this article. All work is done by one author.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Zamyatin Mikhail N. — M. D., D. Sc. (Medicine), Prof., Principal Anesthesiologist, the Head of Anesthesiology and Resuscitation Department in Institute of Postgraduate Medical Education, N. I. Pirogov National medical surgical center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, Russia, 105203, cont. phone: +7(916)9221667, e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru