

## Обзоры и лекции

© БОКАРЕВ И.Н., 2016

УДК 615.273.53

**Бокарев И.Н.**

### АНТИКОАГУЛЯНТЫ СЕГОДНЯ

ГБУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, 119991, г. Москва

*Для корреспонденции:* Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, проф. каф.; e-mail: bokarevin@yandex.ru

*Представлен обзор современных представлений о применении в клинической практике противотромботических лекарств: гепаринов, антивитаминов К, новых оральных антикоагулянтов, тромболитиков.*

*Ключевые слова:* тромбоз; антикоагулянты; антиагреганты; тромболитические средства.

*Для цитирования:* Бокарев И.Н. Антикоагулянты сегодня. *Клин. мед.* 2016; 94 (1): 5—9. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-5-9.

**Bokarev I.N.**

### ANTICOAGULANTS TODAY

I.M. Schenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

*A review of modern concepts of clinical application of anti-thrombotic drugs, such as heparins, antivitamins K, oral anticoagulants, and thrombolytics is presented.*

*Keywords:* thrombosis; anticoagulants; antiaggregants; thrombolytic drugs.

*For citation:* Bokarev I.N. Anticoagulants today. *Klin. med.* 2016; 94 (1): 5—9. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-5-9.

*For correspondence:* Igor N. Bokarev — MD, PhD, DSc, prof., E-mail: bokarevin@yandex.ru

Received 16.06.2015.

Тромбоз является основной причиной смерти современного человека. В течение года от тромбов умирают почти 25 млн жителей Земли. При этом около 18 млн имеют тромбоз артериальной системы (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и пр.), почти 7 млн умирают от тромбоэмболии легочной артерии.

Что же может сделать современная медицина сегодня для того, чтобы преодолеть угрозу тромбирования сосудов и их последствий — ишемизации органов и тканей человеческого организма? Если тромб образовался, то бороться с ним можно только путем растворения с помощью тромболитических препаратов или инвазивного вмешательства — удаления хирургическими методами. Для предотвращения образования тромбов имеется ряд лекарственных средств, которые назначают для ингибирования формирования уже образующегося тромба или для предотвращения его образования. И возможностей у современного врача не так уж и много. Создание в 40-х годах XX века Е. Jorges [1] вместе с С. Best [2] гепарина и С. Link [3] — оральных антикоагулянтов, введенных в клиническую практику С. Crafoord [4], G. Murrey [5], Н. Butt [6]), дает возможность применять их и сегодня. Обнаружение в 70—80-х годах прошлого века способа предотвращать тромбоз артерий с помощью аспирина посредством его воздействия на функции тромбоцитов, что показал в

1968 г. J. O'Brien [7], привело к разработке серии лекарственных препаратов, угнетающих функции тромбоцитов. В ходе приобретения большого клинического опыта в лечении гепарином и варфарином (эталон оральных антивитаминов К) были выяснены их нежелательные свойства. Так, гепарин, кроме угрозы развития геморрагического синдрома (кровоточивости), оказался способен влиять на структуру костной ткани и провоцировать переломы костей, а также в отдельных случаях он мог индуцировать образование тромбов на фоне формирования гепарининдуцированной тромбоцитопении. Варфарин и ему подобные антивитамины К также постоянно угрожают развитием кровоточивости, что и имеет место при отсутствии правильного наблюдения за пациентом. Но и тот, и другой препарат для оказания противотромботического действия и предупреждения развития кровоточивости и всевозможных осложнений в период лечения требуют постоянного лабораторного сопровождения, что не всегда возможно осуществить.

Как же решались вопросы по исключению недостатков первых антикоагулянтов? В первую очередь был сделан прорыв в области гепаринотерапии. В 1976 г. работы Е. Johnsson [8], L. Anderson и соавт. [9] показали, что в организме человека имеется множество гепаринов, в основе которых есть разное количество

субъединиц — сульфированных мукополисахаридов, которые описал E. Jorgens [1]. Но сама длина гепариновых молекул обеспечивала разницу в их действии на механизмы гемокоагуляции. Так, гепарины с большой молекулярной массой были способны уменьшать формирование фибрина главным образом через блокаду тромбина, в то время как гепарины с малой молекулярной массой не взаимодействовали с тромбином, но блокировали деятельность активного фактора Ха и тем самым тоже оказывали гипокоагуляционное действие. Этот тип новых антикоагулянтов был впервые разработан во Франции J. Choay и соавт. [10] при участии V. Kakkar и W. Murrey [11]; в 1985 г. создан первый гепарин низкой молекулярной массой — надропарин, известный в нашей стране под названием «фраксипарин». Вслед за компанией Sanofi, которая приобрела права на производство фраксипарина, многие другие фармацевтические фирмы мира стали работать в направлении создания низкомолекулярных гепаринов, и сегодня мы имеем около десятка различных низкомолекулярных гепаринов, которые применяются в мире. Низкомолекулярные гепарины стали конкурировать с нефракционированными гепаринами на том основании, что они не требовали лабораторного контроля, так как их действие могло быть предсказано вводимой дозой препарата; легко вводились подкожно, что мог осуществлять сам пациент, а также вызывали меньше дефектов костной ткани и соответственно переломов костей, и реже приводили в развитию гепарининдуцированной тромбоцитопении. Эти удобства низкомолекулярных гепаринов привели к тому, что на сегодняшний день они являются главными в тех случаях, когда требуется получить быстрый гипокоагуляционный эффект. Работы Института Шоа (Choay) уже в 1983 г. привели к созданию еще одного антикоагулянта из группы гепаринов — пентасахарида, получившего название «арикстра» [12]. Антикоагулянтный эффект препарата, основанный на специфической блокаде антитромбина III, оказался достаточно выраженным, однако в связи с тем что антидот гепаринов протамина сульфат не был способен блокировать возможную гипокоагуляцию при применении арикстры, этот препарат не смог конкурировать ни с низкомолекулярными, ни даже с нефракционированными гепаринами.

Активная работа по борьбе с артериальными тромбами показала, что они большей частью состоят из тромбоцитов и даже ими инициируются. Применение аспирина в лечении и профилактике острой ишемии привело к тому, что миллионы людей сегодня ежедневно принимают малые дозы аспирина. Однако осложнения терапии аспирином, которые почти в 3% случаев выражаются в поражении желудка, в том числе в развитии язв, заставили искать новые возможности для воздействия на тромбоцитарное звено гемокоагуляции. И в этом вопросе пальму первенства приходится вновь отдавать французам, которые под руководством J. Choay создали в 1978 г. тиклопедин (торговое наиме-

нование — тиклид) [13], а затем после обнаружения отрицательного влияния последнего на гранулоцитарное звено гемопозза получили клопидогрел, известный в нашей стране под названием «плавикс». Этот препарат был зарегистрирован в качестве противотромботического средства после проведения крупнейшего пред-регистрационного исследования под названием CAPRI [14], в которое было включено более 19 000 пациентов. В настоящее время комбинации аспирина с дипиридамолом в лечении и профилактике инсульта, а также аспирина с клопидогрелем у больных, перенесших инфаркт миокарда или же ангиопластику пораженных артерий, широко и успешно применяются в клинической практике. Создание новых противотромботических препаратов (прасугрел, тикагрелор, кангрелор) осуществляется во всем мире, в том числе и в нашей стране. А.В. Мазуров и соавт. [15] создали ингибитор гликопротеидов IIb/IIIa — монафрам. Его место и роль в лечении больных изучаются в ходе многочисленных многоцентровых международных исследований. Результаты этих исследований уже привели к тому, что прасугрел и тикагрелор сейчас рекомендуются Европейским обществом кардиологов для немедленного применения у тех больных, у которых диагностируется острый коронарный синдром [16]. При этом подчеркивается, что начало их действия отмечается уже через 30 мин, в то время как эффект клопидогрела начинает проявляться через 2 ч.

Тромболитическая терапия, которая применяется уже более 50 лет, была внедрена в клиническую практику благодаря работам W. Tillet и S. Sherry [17] в США, M. Verstraete и соавт. [18, 19] в Европе и А.Л. Мясникова и соавт. [20] в нашей стране. На сегодняшний день имеется немалый список тромболитических препаратов, которые конкурируют друг с другом по использованию в различных тромботических ситуациях. Е.И. Чазову и соавт. [21] принадлежит приоритет по введению тромболитика в коронарное русло в 1976 г. В 1997 г. нами (И.Н. Бокарев, А.В. Павлов, В.В. Янкин) был разработан метод «быстрого фибринолиза» [22]. Европейское общество кардиологов сегодня рекомендует врачам ориентироваться на такие фибринспецифические тромболитики, как тканевый активатор плазминогена (альтеплаза, ретеплаза) и созданная в виде химерной молекулы тенектеплаза. При этом не отвергается применение и такого фибриннеспецифического средства, как стрептокиназа. Для лечения острой тромбоземболии легочной артерии Европейское общество кардиологов в 2014 г. рекомендовало применение таких тромболитиков, как стрептокиназа, урокиназа и рекомбинантный тканевый активатор плазминогена — рТАП. При этом предлагаются следующие режимы тромболитика [23]. Стрептокиназа может вводиться в таком режиме: 250 000 единиц препарата вводят в виде нагрузочной дозы в течение 30 мин, затем вводят по 100 000 единиц препарата в час каждые 12—24 ч. Кроме того, предусмотрен ускоренный режим введения

стрептокиназы, когда 1500 000 единиц препарата вводят внутривенно в течение 2 ч. Урокиназу также можно вводить двумя способами. При первом способе препарат вводят внутривенно в дозе 4400 единиц на 1 кг массы тела в течение 10 мин, а затем — по 4400 МЕ на 1 кг массы тела каждые 12—24 ч. Второй режим введения урокиназы обозначается как ускоренный. При этом 3 000 000 МЕ препарата вводят внутривенно в течение 2 ч. Рекомбинантный тканевый активатор плазминогена рекомендуется вводить по 100 мг в течение 2 ч. Его также можно вводить быстро, в течение 15 мин, в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела.

В последнее время совершенствование тромболитической терапии завершилось рекомендациями по добавлению к тромболитическим лекарствам одновременного введения антикоагулянта гепарина. Это фактически является воплощением в жизнь предложения Б.А. Кудряшова, сделанного им в самом начале эры противотромботической терапии, которое в то время было подвергнуто многочисленной и недоброжелательной критике.

Эффективность противотромботического лечения гепаринами и антивитаминами К доказана, однако те осложнения и неудобства в применении этих лекарств, которые проявляются в развитии геморрагических явлений и необходимости постоянного лабораторного контроля, заставили искать пути для устранения этих явлений.

В течение нескольких последних лет ведутся активные работы по улучшению противотромботической терапии с помощью вновь созданных оральных антикоагулянтов, которые получили название «новые оральные антикоагулянты (НОАК)». Об этом следует рассказать подробнее. В конце XX и начале XXI века начались активные поиски новых путей по уменьшению интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови. Опыт применения низкомолекулярных гепаринов, которые в большей степени блокировали фактор Ха, а не тромбин, хотя влияли и на тот и на другой одновременно, был основанием для того, чтобы создать препараты, действующие избирательно и точно на один из этих факторов. Исследования велись в направлении создания молекулярных структур, которые были бы способны блокировать такие основные звенья гемокоагуляции, как генерация тромбина и активация фактора X (фактор Ха). Теоретически преимущества блокады фактора Ха состояли в том, что ингибирование одной его молекулы предотвращало появление более тысячи молекул фактора IIa, т. е. тромбина. Активные работы, проводимые фирмой «Bayer» (Германия), завершились тем, что коллектив авторов под руководством E. Perzborn и S. Roehrig получил прямой активный

ингибитор фактора Ха, который действовал при пероральном приеме и не требовал лабораторного контроля. Первоначально он получил название «BAY 59—7939», которое вскоре было заменено на «ривароксабан» (торговое наименование ксарелто) [24]. В 2008 г. ривароксабан (ксарелто — Xarelto; Bayer Healthcare) стал первым в мире препаратом такого типа, который получил разрешение для клинического применения. Почти одновременно компанией «Берингер Ингельхайм» был создан прямой ингибитор тромбина, который получил название «дабигатранаэтексилат», продающийся под названием «прадакса». Вторым ингибитором фактора Ха стал апиксабан, продающийся под названием «эликвис». Их преимущества перед варфарином заключаются в том, что они не требуют лабораторного контроля, а их доза почти всегда стандартна. Это было веским основанием для начала их широкого применения при борьбе с тромбозом в клинической практике.

Приведем некоторую информацию о НОАК (см. таблицу).

Несомненными преимуществами НОАК являются пероральная форма приема, предсказуемый фармакокинетический профиль, широкое терапевтическое окно, фиксированная доза, отсутствие потребности в лабораторном мониторинге при длительном применении, а также практически отсутствующая зависимость их действия от других препаратов и характера пищи.

Проведены многочисленные многоцентровые исследования, в ходе которых изучалась эффективность этих препаратов по профилактике венозного тромбоза и тромбоэмболии легочных артерий, а также по профилактике тромбоэмболического инсульта у пациентов с мерцательной аритмией-мерцанием предсердий. В исследованиях EINSTEIN-DVT [25], EINSTEIN-PE [26] изучалось лечение венозного тромбоза с помощью ривароксабана. В исследовании ADOPT [27] оценивали эффективность профилактики венозного тромбоза с помощью апиксабана, а в исследованиях RE-COVER I [28], RE-NOVATE [29], RE-SONATE [30] изучали противотромботический эффект дабигатрана. Во всех этих исследованиях новые антикоагулянты

#### Характеристики НОАК

Показатель	Дабигатран (прадакса)	Ривароксабан (ксарелто)	Апиксабан (эликвис)
Точка приложения	Фактор IIa (тромбин)	Фактор Ха	Фактор Ха
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Биодоступность, ед.	6,5	80—100	66
Связывание с белками плазмы, ед.	34—35	92—95	87
Период полувыведения, ч	12—14	11—13	8—13
Выведение	Через почки	Через кишечник	Через кишечник
Доза	Фиксированная, 2 раза в сутки	Фиксированная, 1 раз в сутки	Фиксированная, 2 раза в сутки
Лабораторный контроль	Нет	Нет	Нет

сравнивали с известными антивитаминами К и получили ответ, что они не только не уступают антивитаминам К и имеют определенные преимущества. Более подробно следует остановиться на тех исследованиях, в которых НОАК применялись для профилактики ишемического инсульта у пациентов с мерцанием предсердий. Наиболее важные из них — RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy; 2009) [31], Rocket — AF (Rivaroxaban-Once daily oral direct factor Xa inhibitor Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; 2010) [32] и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other Tromboembolic Events in atrial fibrillation; 2011) [33].

Авторы всех трех перечисленных работ сравнивали эффект НОАК — дабигатрана, ривароксабана и апиксабана — с таковым варфарина. В исследования было включено очень большое количество пациентов. В исследовании RE-LY, посвященное изучению эффекта дабигатрана, было включено 18 113 человек, в исследование ROCKET—AF по изучению ривароксабана, — 14 000 испытуемых, а в исследование ARISTOTLE, посвященное оценке действия апиксабана, — 18 821 человек. Результаты этих исследований показали, что новые лекарства снижают риск тромбоза не хуже варфарина, а кровоточивость вызывают в достоверно меньшем числе случаев. Полученные данные позволяют говорить о том, что противотромботическая эффективность этих препаратов почти одинакова с таковой варфарина. В то же время прием дабигатрана (прадакса) ограничен при нарушении функции почек, так как почти 80% его выводится через почки. Ривароксабан (ксарелто) выводится через почки только на 20—30%, а апиксабан — на 15—20%. Преимущество ксарелто состоит еще и в том, что его надо принимать 1 раз в сутки, а апиксабан и дабигатран — 2 раза в сутки.

Исследования, посвященные применению ривароксабана (ксарелто) для профилактики венозного тромбоза (EINSTEIN-DVT) и тромбоемболий при мерцании предсердий (ROCKET AF), показали высокую эффективность препарата. Это послужило основанием для того, чтобы оценить эффективность ривароксабана при остром коронарном синдроме. В 2009 г. в журнале «Lancet» были опубликованы данные исследования ATLAS ACS-TIMI 46 (Anti-Xa, Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subject with Acute Coronary Syndrom-Thrombolysis in Myocardial Infarction 46 Trial). В работе сопоставлялась эффективность лечения больных с острым коронарным синдромом ривароксабаном в разных дозах и плацебо, которые добавляли к приему аспирина или же к двойной комбинации аспирина с клопидогрелем [34, 35]. Полученные результаты показали, что величина конечных точек (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) в группе пациентов, принимавших ривароксабан, была на 31% ниже, чем в контрольной группе (плацебо). Все это заставляет думать, что

в профилактике острой коронарной недостаточности и инфаркта миокарда ингибирование прокоагулянтного звена гемокоагуляции не должна игнорироваться, и НОАК, в частности ривароксабан, могут принести больным пользу.

Несомненно, есть определенные сложности в лечении НОАК. На сегодня практически уже решен вопрос о наличии антидотов. Доложено о создании таких препаратов, как андексанет альфа (andexanet alfa) (AnXa, PRT064445), Idarucizumab, Aripazine (Perosphere, PER977). Препарат был получен рекомбинантным путем. Его молекула сходна со структурой фактора Ха, но не содержит специфического GLA-домена и не обладает прокоагулянтной или антикоагулянтной активностью. Она быстро связывает прямой ингибитор фактора Ха или антитромбин. При этом нейтрализуется антикоагулянтное действие практически всех ингибиторов фактора Ха — и ривароксабана, и апиксабана, и даже фондапаринукса. Эти препараты прошли клинические испытания и должны уже скоро поступить в распоряжение врачей. Определенную сложность составляет то, что у нас нет лабораторных возможностей оценить степень влияния НОАК на состояние гемокоагуляции. Рутинный мониторинг НОАК не рекомендуется. Классические коагуляционные тесты — протромбиновое время/МНО и активированное частичное тромбопластиновое время — практически бесполезны. Протромбиновое время неприменимо к дабигатрану и плохо реагирует на апиксабан, но может быть полезным при лечении ривароксабаном. Активированное частичное тромбопластиновое время — малочувствительный к ривароксабану и апиксабану показатель, но может быть использован при лечении дабигатраном, хотя его нормальные значения могут иметь место при терапевтических уровнях дабигатрана. Сейчас ведутся многочисленные работы в этом направлении, в том числе и в нашей стране. Надеемся на их успешное окончание.

#### ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. References)

15. Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Власик Т.Н., Руда М.Я. Антитромботические эффекты антагониста гликопротеинов IIb—IIIa Монафарма. *Российский физиологический журнал*. 2004; 90 (5): 586—99.
20. Мясников А.Л., Кудряшов Б.А., Чазов Е.И., Андреев Г.В. *Кардиология*. 1964; 1: 3—8.
21. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1976; 48: 8—19.
22. Бокарев И.Н., Павлов А.В., Янкин В.В. и др. Быстрый тромболитическими препаратами стрептокиназы при остром инфаркте миокарда. В кн.: *III Всероссийская конференция «Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения»*. М.; 1997: 45.

Поступила 16.06.15

#### REFERENCES

1. Jorpes E. Heparin: A mukopolysaccharide and an active antithrombotic drug. In: *A history of anticoagulants*. New York: Grune and Statton; 1959: 87—91.
2. Best Ch. Preparation of heparin and its Use in the first clinical cases. In: *A history of anticoagulants*. New York: Grune and Statton; 1959: 79—86.
3. Link K.P. The discovery of cicularol and its sequele. In: *A history of anticoagulants*. New York: Grune and Statton; 1959: 97—107.

4. Crafoord C. Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir. Scandinav.* 1937; 79: 407.
5. Murray D.W.G., Jaques L.B., Perrett T.S., Best C.H.: Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery.* 1937; 2: 163.
6. Butt H.R., Allen E.V., Bollman J.L. A preparation from spoiled sweet clover (3,3-methylen-bis-(4-hydroxycoumarin) which prolongs coagulation and prothrombin time of blood: Preliminary report of experimental and clinical studies. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 1941; 16: 338.
7. O'Brien J.R. Effect of salicylates on human platelets. *Lancet.* 1968; 1: 1431.
8. Johnsson E.A., Kirkwood T.B.L., Sterling Y., Peres-Requejo J.L., Ingram G.I.C., Bangham D.R., Brozovi M. Four heparin press: anti Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb. Haemost.* 1976; 35: 586—91.
9. Anderson L.O., Barrowcliffe T.W., Holmer E., Johnsson E.A., Sims G. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix bound antithrombin III and by gel-filtration. *Thrombosis Res.* 1976; 9: 575—83.
10. Choay J., Lormeau J.C., Petitou M. Anti-Xa active heparin oligosaccharides. *Thromb. Res.* 1980; 18: 573—8.
11. Kakkar V.V., Murrey W.J. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: A cooperative study. *Br. J. Surg.* 1985; 72: 786—91.
12. Choay J., Petitou M., Lormeau J.C. et al. Structure-activity relationship in heparin: A synthetic pentasaccharid with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983; 132: C5—9.
13. Panake E., Maffrand J.P., Picard-Grair V. et al. Ticlopidine: A promise for prevention of thrombosis and its complication. *Haemostasis.* 1983; 13 (Suppl. 1): 1.
14. CAPRI; Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet.* 1996; 348: 1329—39.
15. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Vlasic T.N., Ruda M.Ya. Antiplatelet effects of antagonist glycoprotein IIb—IIIa Monafarma. *Rossiyskiy filosofskiy zhurnal.* 2004; 90 (5): 586—99. (in Russian)
16. *NSTE-ACS Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.* ESC; 2011.
17. Tillett W.S., Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguineous pleural exudations. *J. Clin. Invest.* 1949; 28: 173—90.
18. Verstraete M., Amery A., Vermilen J. Feasibility of adequate thrombolytic therapy with streptokinase in peripheral arterial occlusion. I Clinical and arteriographic result. *Brit. Med. J.* 1963; 1: 1499.
19. Verstraete M., Amery A., Vermilen J. Streptokinase in recent myocardial infarction. A controlled multicentre trial. *Brit. Med. J.* 1971; 3: 325.
20. Myasnikov A.L., Kudryashov B.A., Chazov E.I., Andreenko G.V. *Kardiologiya.* 1964; 1: 3—8. (in Russian)
21. Chazov E.I., Matveeva L.S., Mazaev A.V. et al. Intracoronary administration fibrinolizin in acute myocardial infarction. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1976; 48: 8—19. (in Russian)
22. Bokarev I.N., Pavlov A.V., Yankin V.V. et al. Rapid thrombolysis drugs streptokinase in acute myocardial infarction. In: *III all-Russian Conf.: «Thrombosis and hemorrhage, DIC. The problems of treatment».* Moscow; 1997: 45. (in Russian)
23. *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.* ESC, 2014.
24. Roehrig S., Straub A., Pohlmann J., Lampe T., Pernerstorfer J., Schlemmer K.-H. et al. Perzborn discovery of the novel antithrombotic agent 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J. Med. Chem.* 2005; 48: 5900—8.
25. Bauersachs R., Berkovitz S.D., Brenner D., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (26): 2499—510.
26. The EINSTEIN-PE investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287—97.
27. Golghaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. et al. for the ADOPT Trial investigators. Apixabaxis in medically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2167—77.
28. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2342—52.
29. Eriksson B., Dahl O., Rosencher N. et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxiparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: A randomized, double-blind, non inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370: 949—56.
30. Schulman S., Baanstra D., Eriksson H. et al. RE-SONATE Study Group Thrombosis Service. Dabigatran versus placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (Suppl. 2): 22, Abstr O-MO-037.
31. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139—51.
32. The Executive Steering Committee on behalf of ROCET-AF-Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2010; 159: 340—7.
33. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al. for the ARISTOTLE Committee and Investigators. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981—92.
34. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., Burton P., Poulter R., Misselwitz F. et al. ATLAS ACS-TIMI 46 Study Group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndrome (ATLAS ACS-TIMI 46): A randomized, double blind, phase II trial. *Lancet.* 2009; 374: 29—38.
35. Cavender M.A., Gibson C.M., Braunwald E., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. The effect of rivaroxaban on myocardial infarction in the ATLAS ACS 2 — TIMI 51 trial. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* published online 15 October 2014. DOI: 10.1177/2048872614554109. P. 1, 3—6.