



ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ

ДОРОСЛИМ

ТА ДІТЯМ

Тигацил

тайгециклін

Розширений спектр проти резистентних патогенів



Тигацил

для лікування дорослих та дітей від 8 років

ТИГАЦИЛ (тайгециклін)
має активність проти
широкого спектра
патогенів



Грамнегативні організми



Грамположитивні організми



Анаероби



Резистентні
грамнегативні організми



Резистентні
грамположитивні організми

ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Показання до застосування. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи; ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийняті до застосування. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5–14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів. Підлітки віком від 12 до 18 років: 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротейнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АлАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загояння, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування.** Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливав на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксидом потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії, антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність протизапальних засобів. Згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад, кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад, рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення рН понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном. **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-tRNA в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. **Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у:
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел.: (044) 391-60-50
PP-TYG-UKR-0005

Більше інформації Ви знайдете
на медичному порталі для професіоналів
www.pfizermed.com.ua



Пересмотр принципов назначения тайгециклина

Тайгециклин, первый представитель антибиотиков (АБ) группы глицилциклинов, был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (European Medicine Agency, ЕМА, 2014) для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (оИКМТ) и осложненных интраабдоминальных инфекций (оИАИ). Тайгециклин обладает широким спектром активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая анаэробы. Препарат отличается своеобразным механизмом действия, который состоит в подавлении синтеза бактериальных белков путем связывания с 30S-субъединицей рибосом.

Эксперты комитета ЕМА по оценке рисков констатировали, что преимущества лечения тайгециклином преобладают над рисками, однако рекомендовали внести изменения в инструкцию к препарату, чтобы информировать врачей о результатах клинических исследований в отношении повышенной смертности (Dryden, 2013; European Medicine Agency, 2014). Позже Управление по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) провело еще один мета-анализ (2013) результатов 10 клинических исследований эффективности тайгециклина, использовавшегося только по зарегистрированным показаниям. Был выявлен повышенный уровень смертности при скорректированной разнице рисков 0,6% (FDA, 2013; Dixit et al., 2014). В ходе анализа профиля безопасности препарата (Kaewroowat et al., 2014) причина повышенного риска летальных исходов при его применении не была установлена, авторы изучили побочные эффекты и лекарственные взаимодействия.

Таким образом, основная проблема касается будущего клинического применения тайгециклина (Bassetti et al., 2014). Авторы этого обзора, проанализировав эпидемиологические, микробиологические, фармакологические и клинические аспекты, изложили собственный взгляд на подходы к назначению тайгециклина в качестве монотерапии или в комбинированном лечении.

Антибактериальная активность

Спектр активности тайгециклина охватывает внебольничные и нозокомиальные штаммы, включая многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе анаэробы, а также многие виды полирезистентных бактерий, таких как метициллин-устойчивый стафилококк (MRSA), ванкомицин-устойчивые энтерококки. Вместе с тем тайгециклин неактивен против

Pseudomonas aeruginosa и *Proteus spp.*, *Morganella* и *Providencia spp.*

Микробиологическая активность тайгециклина обусловлена его уникальным новым механизмом действия. Благодаря ему препарат не подвергается воздействию большинства распространенных факторов формирования резистентности, обеспечивающих устойчивость микроорганизмов к другим классам АБ. Эта особенность была использована при разработке карбапенем-замещающей терапевтической стратегии (carbapenem-sparing strategy), способствующей воздействию на бактерии, продуцирующие карбапенемазы (Sbrana et al., 2013).

Фармакокинетика и фармакодинамика

Безопасность и переносимость тайгециклина при однократном или многократном применении, а также при различной скорости инфузии были изучены в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев (Muralidharan et al., 2005). Серьезных побочных эффектов ни в одном из исследований не зарегистрировано. Наиболее распространенными дозозависимыми неблагоприятными явлениями были тошнота и рвота, которые являются общими для класса тетрациклинов.

В стандартной рекомендованной дозе (100 мг однократно, затем 50 мг каждые 12 ч) создаются относительно низкие средние концентрации в сыворотке (0,403 и 0,633 мг/л соответственно) у пациентов с оИКМТ, включенных в исследования II и III фазы соответственно (Postier et al., 2004). Как показано в исследовании с участием здоровых добровольцев, период полувыведения указанного препарата относительно длительный (37-67 ч), вероятно, из-за большого объема распределения (Muralidharan et al., 2005).

В исследовании Rodvold и соавт. (2006) измерялись концентрации

тайгециклина в разных тканях спустя 4 ч после введения 100 мг. Среднее соотношение концентрации препарата в ткани к его сывороточной концентрации: 38 в желчном пузыре; 8,6 – в легких; 2,1 – в толстой кишке; 0,35 – в костях и 0,58 – в синовиальной жидкости.

Тайгециклин отличается умеренной степенью связывания с белками плазмы (приблизительно 68%). При повторном ежедневном введении препарат накапливается в организме в минимальных количествах, метаболизируется в организме в незначительной степени: около 20% подвергаются глюкуронизации с образованием неактивных метаболитов. Основной путь выведения тайгециклина – с желчью и калом (59%); около 33% препарата элиминируется путем глюкуронизации и почечной экскреции.

Тайгециклин в клинической практике

С учетом результатов исследований, в которых продемонстрировано, что тайгециклин обладает не меньшей эффективностью, чем другие АБ, он одобрен в Европе для лечения оИКМТ и оИАИ (табл.). После внедрения в клиническую практику, благодаря новому механизму действия и активности против полирезистентных бактерий, тайгециклин рассматривался как новое антибактериальное оружие, как препарат для этиотропной терапии инфекций, трудно поддающихся лечению.

Опубликовано много статей об инфицировании и лечении тайгециклином критических больных, а также пациентов с онкопатологиями или полиорганной недостаточностью, что внесло неопределенность в отношении официальных показаний к назначению этого препарата. Согласно результатам анализа данных о применении тайгециклина в условиях реальной клинической практики у пациентов с оИКМТ (Montravers et al., 2013), успех монотерапии достигнут в 86,7% случаев. Менее благоприятные клинические исходы у больных, получавших

комбинированную терапию, можно объяснить смещением выборки в группах.

В проспективном обсервационном исследовании, проведенном во Франции, изучали эффективность тайгециклина в лечении различных заболеваний у пациентов (n=156) в условиях отделений интенсивной терапии. У 53% участников исследования показатель по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) был равен ≥7 баллов, 93% получали другие антибактериальные средства (Montravers et al., 2014). Тайгециклин в стандартной дозировке получали 97% пациентов, при этом в составе комбинированной терапии – 65%. К окончанию курса лечения общий показатель эффективности тайгециклина составил 60%, а выживаемость на 28-й день – 85% в общей когорте участников и была значительно выше среди менее тяжелобольных пациентов.

Также имеются многочисленные публикации относительно эффективного и неэффективного применения тайгециклина при различных заболеваниях, в т.ч. нозокомиальных оИАИ, инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной устойчивостью.

Таким образом, бессистемность в отношении применения тайгециклина возникла в результате включения в исследования разнородных групп участников (разные диагнозы, различная степень тяжести заболевания, применение для эмпирической и этиотропной терапии, в монотерапии и комбинированном лечении). Эта существенная гетерогенность была взята за основу для метаанализа.

Метаанализы эффективности и безопасности

Авторы всех метаанализов пришли к выводу, что тайгециклин следует использовать с осторожностью и в качестве препарата резерва в сочетании с другими противомикробными средствами. В этих простых рекомендациях не учитывалась сложная система взаимодействия лекарство-пациент-бактерия. Очевидно, что один АБ может быть менее эффективен, чем другой, при неблагоприятном клиническом прогнозе или неадекватной дозировке; он также может быть менее результативным из-за недостаточной концентрации в зоне действия, что наблюдается у больных в критическом состоянии, когда увеличивается объем распределения или клиренс.

Почти во всех исследованиях тайгециклин применялся в фиксированной стандартной дозе, тогда как дозы сравниваемых препаратов были скорректированы с учетом веса и клиренса креатинина или других клинических параметров (Babinchak et al., 2005; Babinchak et al., 2005; Tanaseanu et al., 2008; Chen et al., 2010; Freire et al., 2010).

Следует также отметить, что в исследовании Freire и соавт. в группе тайгециклина вес участников исследования был значительно выше по сравнению

Таблица. Основные клинические исследования эффективности тайгециклина* в лечении оИКМТ и оИАИ				
Авторы, количество пациентов (n)	Тип инфекции	Схема лечения		Результат
		тайгециклин	препарат сравнения	
Ellis-Grosse et al., 2005 (n=1116)	оИКМТ (полимикробная этиология, необходимость хирургического вмешательства, подозрение/подтверждение вовлечения в процесс глубоких тканей и/или сопутствующие заболевания)	100 мг, затем по 50 мг внутривенно 2 р./сут (n=556)	ванкомицин (1 г внутривенно 2 р./сут) плюс азтреонам (2 г внутривенно 2 р./сут) (n=550)	В группах тайгециклина и препаратов сравнения получены аналогичные показатели частоты клинического ответа на терапию (86,5 vs 88,6% соответственно), общего уровня эрадикации MRSA (78,1 и 75,8% соответственно), а также частоты побочных эффектов
Babinchak et al., 2005 (n=1642)	оИАИ (необходимость хирургического вмешательства по поводу интраабдоминального абсцесса или перитонита вследствие абсцесса или перфорации)	100 мг, затем по 50 мг внутривенно каждые 12 ч (n=817)	имипенем/циластатин 500/500 мг внутривенно каждые 6 ч (n=821)	Небольшая доля пациентов с оценкой по шкале APACHE II >15 баллов (3,5% в группе тайгециклина против 2,1% в группе имипенема/циластатина). Клиническая эффективность лечения и степень эрадикации патогенов аналогичны в двух группах. У 9 пациентов в группе тайгециклина были обнаружены штаммы E. coli, продуцирующие БЛРС. Из них излечение достигнуто в 7 (78%) случаях

Примечание: * Тайгециклин применяется, когда другие АБ неприемлемы; БЛРС - β-лактамазы расширенного спектра.

Продолжение на стр. 4.

Пересмотр принципов назначения тайгециклина

Продолжение. Начало на стр. 3.

с группой, получавшей препараты сравнения (имипенем/циластатин).

В исследовании Bhavnani и соавт. (2010) оценивалось влияние различных факторов на клинический ответ у пациентов с оИАИ, получавших тайгециклин. В результате было определено несколько прогностических факторов эффективной терапии, среди них: вес <94 кг, отсутствие *P. aeruginosa* в бактериальной культуре при исходном исследовании, показатель по шкале АРАСНЕ II <13 баллов, соотношение площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации >3,1.

Возникающие у пациентов с тяжелыми заболеваниями патофизиологические изменения (увеличение объема распределения и/или повышение клиренса) могут влиять на распределение и концентрации АБ, что приводит к медленному и, возможно, неполному проникновению в инфицированные ткани. По этой причине у некоторых пациентов дозировка тайгециклина может быть недостаточной, что, вероятно, влияет на смертность, по крайней мере, у тяжелобольных (Scaglione, 2011).

Пересмотр тактики терапии тайгециклином

На основе анализа результатов эпидемиологических, фармакологических и клинических исследований

следует пересмотреть тактику назначения тайгециклина для лучшего понимания эффектов его применения в отдельности или в комбинации с другими препаратами. Монотерапия может использоваться по зарегистрированным показаниям у пациентов с внебольничными инфекциями и у некоторых больных госпитальными инфекциями. Соответственно, результаты монотерапии или комбинированного лечения должны анализироваться по отдельности.

Эффективность применения тайгециклина при оИАИ обусловлена его свойствами фармакокинетики/фармакодинамики и доказанной *in vitro* активностью против некоторых энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, и анаэробов и энтерококков, вырабатывающих карбапенемазу.

В соответствии с руководством Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA, 2010) по ведению пациентов с оИАИ рекомендуется использовать монотерапию тайгециклином у взрослых пациентов с внебольничными инфекциями легкой и средней степени (уровень доказательств AI). Несмотря на то что *in vitro* продемонстрирована активность тайгециклина против MRSA, количество данных о микробиологической и клинической эффективности его применения у пациентов

с оИАИ ограничено, и ванкомицин остается препаратом первой линии (Solomkin et al., 2010).

Оценка использования тайгециклина в лечении оИАИ была осуществлена экспертами Всемирного общества экстренной хирургии. Согласно заключительному консенсусу принятие решения относительно антибактериального лечения оИАИ в основном зависит от трех факторов: предполагаемые патогенные микроорганизмы и наличие факторов риска резистентности; степень тяжести заболевания; предполагаемый/выявленный источник инфекции. Основными патогенами, вызывающими внебольничные оИАИ, являются *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.* и анаэробы (в частности, *B. fragilis*), в то время как энтерококки часто служат причиной госпитальных оИАИ.

Аспекты экологии

Особенностями тайгециклина являются чрезвычайно широкий спектр антибактериальной активности, новый механизм действия и отсутствие индукции перекрестной резистентности к другим классам АБ. С экологической точки зрения, распространенность бактерий, производящих карбапенемазу, растет с угрожающей скоростью, а внедрение профилактических стратегий происходит недостаточно успешно.

Не менее тревожным является тот факт, что продукция β-лактамаз расширенного спектра наряду с изменениями экспрессии поринов может быть причиной неэффективности лечения или прорывов бактериемии во время терапии карбапенемами,

несмотря на восприимчивость *in vitro*. Поэтому реализация мер по борьбе с внутрибольничными инфекциями имеет большое значение для контроля над распространением устойчивых к карбапенемам энтеробактерий (Tascionelli et al., 2014). С этой точки зрения, благодаря уникальному механизму действия и отсутствию индукции устойчивости к другим классам АБ, тайгециклин в монотерапии или в комбинации с антисинегными препаратами может стать альтернативой карбапенемам (Livermore, 2005).

Выводы

Как уже отмечалось, для тайгециклина характерны уникальный механизм действия и широкий спектр активности, в т.ч. против полирезистентных бактерий, при отсутствии формирования перекрестной устойчивости. Благодаря этим положительным свойствам тайгециклин применяется в лечении многих внебольничных и нозокомиальных инфекций разной степени тяжести.

Несмотря на то что имеющиеся клинические данные свидетельствуют о необходимости осторожного применения тайгециклина в качестве монотерапии тяжелых инфекций, последняя может быть безопасной при назначении по зарегистрированным показаниям; при этом при расчете дозы следует учитывать индивидуальные характеристики.

Подготовила **Виктория Лисица**

По материалам F.G. De Rosa, S. Corcione, G.Di Perri, F. Scaglione.
Re-defining tigecycline therapy.
NEW MICROBIOLOGICA, 2015, 38, 121-136.



ДАЙДЖЕСТ

ХІРУРГІЯ

Удаление аппендикса снизит риск развития болезни Паркинсона

Вероятность развития болезни Паркинсона снижается на 20% после удаления аппендикса – к такому выводу пришли авторы исследования, опубликованного в журнале Science Translational Medicine.

Вивьен Лабри, ведущий автор исследования из Исследовательского института Ван Анделя (г. Мичиган, США), подчеркивает, что у болезни Паркинсона может быть несколько точек начала развития: как мозг, так и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Болезнь Паркинсона имеет обширное распространение и является неизлечимой. Ее симптомы включают нарушения двигательных функций (дрожание конечностей, скованность движений), депрессивные состояния и расстройства ЖКТ. По данным исследования, изменения в ЖКТ могут начаться за 20 лет до проявления расстройств двигательного аппарата.

Ученые проанализировали данные 1,6 млн человек. По мнению исследователей, аппендэктомия напрямую связана со снижением риска возникновения Паркинсона на 19,3%. Отдельно были изучены данные 849 пациентов с болезнью Паркинсона. Было выявлено, что аппендэктомия связана с задержкой начала развития болезни в среднем на 3,6 года.

По мнению В.Лабри, белок альфа-синуклеин может перемещаться по организму, от нейрона к нейрону. Он способен передвигаться по блуждающему нерву, соединяющему ЖКТ и мозг. Из мозга он может распространяться далее, оказывая нейротоксическое действие, и в результате спровоцировать развитие болезни Паркинсона.

Главный научный сотрудник Фонда Паркинсона и профессор кафедры неврологии и физиологии в Медицинской школе Нью-Йоркского университета Джеймс Блек с интересом отнесся к исследованию. Однако обозначил, что, хотя данные и указывают на ЖКТ как на очаг появления болезни, это не означает, что всем людям следует немедленно удалять аппендикс, чтобы избежать развития заболевания. Так же он указал на логичный вопрос: не является ли попадание белка из кишечника в мозг следствием конкретного заболевания ЖКТ?

Кевин Макконвей из Открытого университета (Великобритания) заинтересовался результатами исследования, но раскритиковал принцип обработки статистических данных. Ученый считает, что люди, которые в раннем

возрасте перенесли удаление аппендикса, отличаются от тех, у кого этой операции не было, поэтому логично предположить, что именно эти отличия могут стать причиной снижения риска развития болезни Паркинсона

По материалам <https://www.evrrika.ru>

Определены факторы, влияющие на степень риска желудочно-кишечных кровотечений при пероральной антикоагулянтной терапии

По данным экспертов из Медицинской школы Университета Вандербильт (г. Нашвилл, США), добавление ингибитора протонной помпы (ИПП) к оральным антикоагулянтам может сократить риск желудочно-кишечного кровотечения, но с переменным успехом, в зависимости от типа антикоагулянта. Результаты исследования опубликованы в JAMA.

Выбор препарата и совместная терапия ИПП могут быть важны при пероральной антикоагулянтной терапии, особенно для пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений.

Ученые проанализировали данные пациентов, начавших пероральную антикоагулянтную терапию препаратами аписабан, дабигатран, ривароксабан или варфарин (принимавшие несколько препаратов в исследовании не участвовали) с января 2011 года по сентябрь 2015 года. Всего в анализ вошли 1 643 123 пациента (средний возраст – 76,4 года) с 1 713 183 частными случаями проведения терапии, количество человеко-лет составило 1 161 989. Когортное наблюдение включало 754 389 человеко-лет антикоагулянтной терапии без совместного применения ИПП и 264 447 человеко-лет включительно с терапией ИПП.

В результате анализа было установлено, что у пациентов, принимавших антикоагулянтные препараты без ИПП, частота госпитализации по причине кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 115 на 10 тыс человеко-лет. В то же время среди участников, совмещавших терапию антикоагулянтами с применением ИПП, этот показатель составил 76 на 10 тыс человеко-лет. Однако показатель частоты госпитализаций у этих пациентов варьировался в зависимости от типа антикоагулянта. Наилучший результат был достигнут у принимавших дабигатран, наихудший – у тех, кто получал ривароксабан.

По материалам <https://medvestnik.ru>