

BJA

Британський журнал анестезії, ■ (■): 1–12 (2017)

doi: 10.1016/j.bja.2017.11.082

Дата попередньої електронної публікації: xxx

Оглядова стаття

НАДАННЯ НЕВІДКЛАДНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ПЕРОРАЛЬНІ АНТИКОАГУЛЯНТИ, ЩО НЕ Є АНТАГОНІСТАМИ ВІТАМІНУ К

J. W. Eikelboom^{1,*}, S. Kozek-Langenecker², A. Exadaktylos³, A. Batorova⁴,
Z. Boda⁵, F. Christory⁶, I. Gornik^{7,19}, G. Kekstas⁸, A. Kher⁹, Komadina¹⁰,
O. Koval¹¹, G. Mitic¹², T. Novikova¹³, E. Pazvanska¹⁴, S. Ratobilska¹⁵,
J. Sutt¹⁶, A. Winder¹⁷ та D. Zateyshchikov¹⁸

¹Інститут дослідження здоров'я населення, Науково-дослідницький університет імені МакМастера, Хемілтон, провінція Онтаріо, Канада, ²Відділення анестезії та інтенсивної терапії, віденська євангелічна лікарня, Відень, Австрія, ³Відділення невідкладної медицини, лікарня Бернського університету «Інзельшпіталь», Берн, Швейцарія, ⁴Відділення гематології та трансфузійної медицини, медичний факультет Університету Коменського та університетська лікарня, Братислава, Словаччина, ⁵Відділення медицини внутрішніх хвороб, центр тромбозу та гемостазу, Університет Дебрецену, Дебрецен, Угорщина, ⁶Дослідницька компанія «Медікал Едьюкейшн Глобал Солюшнз», Париж, Франція, ⁷Відділення інтенсивної терапії, медичне відділення, університетський лікарняний центр Загребу, Загреб, Хорватія, ⁸Відділення анестезіології та інтенсивної терапії, лікарня «Santariskih Klinikos» Вільнюського університету, Вільнюс, Литва, ⁹Лабораторія біологічної гематології, університетська лікарня «Hotel-Dieu», Париж, Франція, ¹⁰Відділення травматології, загальна та навчальна лікарня Целе, Целе, Словенія, ¹¹Терапевтичне відділення лікарні № 2, Дніпровська медична академія, Дніпро, Україна, ¹²Відділення тромбозу та гемостазу, центр лабораторної медицини, клінічний центр Воєводини та медичний факультет, Університет Нового Саду, Новий Сад, Сербія, ¹³Відділення кардіології, Північно-західний медичний університет ім. І.І. Мечникова та центр судинних захворювань, міська Покровська лікарня, Санкт-Петербург, Російська Федерація, ¹⁴Відділення анестезії та інтенсивної терапії, 4-та міська лікарня, Софія, Болгарія, ¹⁵Відділення інтенсивної терапії, університетська клінічна лікарня «Pauls Stradins», Рига, Латвія, ¹⁶Клініка анестезії та інтенсивної терапії, лікарня Університету Тарту, Тарту, Естонія, ¹⁷Відділення гематології, відділення тромбозу та гемостазу, медичний центр Вольфсона, Холон, Ізраїль, ¹⁸Первинне судинне відділення, міська клінічна лікарня № 51, Москва, Російська Федерація та ¹⁹Медична школа Університету Загребу, Загреб, Хорватія

*Адреса для листування: загальна лікарня Хемілтону, 237 Бартон Стріт, Іст Хемілтон, провінція Онтаріо, L8L 2X2, Канада. E-mail: eikelbj@mcmaster.ca.

АНОТАЦІЯ

Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (НОАС), які інгібують тромбін (дабігатран) та фактор Ха (рivarоксабан, апіксабан, едоксабан) були впроваджені для використання за декількома клінічними показаннями. Хоча НОАС мають сприятливе співвідношення користь-ризик і можуть використовуватися без рутинного лабораторного моніторингу, які інші антикоагулянти, вони асоціюються з ризиком кровотечі. Крім того, пацієнтам які потребують хірургічної операції або інших процедур, може знадобитися переривання лікування. Метою цієї статті, підготовленої міждисциплінарною групою фахівців з тромбозу та гемостазу, є оновлення стратегії лікування пацієнтів, які отримують НОАС, котрі зазнають кровотечі або потребують термінового втручання. Очікується, що останні досягнення в розробці таргетних препаратів зворотної дії допоможуть оптимізувати ведіння пацієнтів, які отримують НОАС, котрі потребують швидкого скасування антикоагулянтного ефекту.

Ключові слова: антикоагулянти, моніторинг коагуляції, надзвичайні ситуації, крововилив, скасування ефекту

Рішення редакції: 15 вересня 2017 р., прийнято: 15 вересня 2017 р.

© 2017 Автор(и). Опубліковано видавництвом «Elsevier Ltd» від імені Британського журналу анестезії. Ця стаття знаходиться у відкритому доступі та розповсюджується за ліцензією CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Для отримання дозволу звертайтеся за електронною адресою: permissions@elsevier.com

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

- Поточні рекомендації стосовно контролю кровотеч та проведення невідкладних процедур у пацієнтів, які отримують NOAC, засновані на думці фахівців та обмеженому клінічному досвіді.
- Якщо пацієнт, який отримує NOAC, потребує невідкладної медичної допомоги, слід визначити супутні захворювання (включаючи ниркову недостатність) та застосовувати супутні лікарські засоби, асоційовані з підвищеною частотою кровотеч, також можна виміряти антикоагулянтний ефект NOAC.
- В даний час доступні варіанти лікування включають неспецифічні прогемостатичні засоби, спрямовані на зменшення експозиції препаратів, і специфічний препарат зворотної дії ідаруцизумаб, мішенню якого є дабігатран.

Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (NOAC), також відомі як прямі пероральні антикоагулянти, розроблені в якості прямих та специфічних інгібіторів окремих активованих факторів коагуляції.^{1,2} Два класи засобів, що інгібують тромбін (дабігатран) та фактор Ха (рivarоксабан, апіксабан, едоксабан), були впроваджені для використання за декількома клінічними показаннями. Хоча NOAC мають сприятливе співвідношення користь-ризик, як і інші антикоагулянти, вони асоціюються з ризиком кровотечі. Крім того, пацієнтам які потребують хірургічної операції або інших процедур, може знадобитись переривання лікування.

Метою цієї статті, підготовленої міждисциплінарною групою фахівців з тромбозу та гемостазу, є оновлення стратегії лікування пацієнтів, які отримують NOAC, котрі зазнають кровотечі або потребують термінового втручання

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА СУЧАСНІ ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ NOAC

NOAC мають декілька перевага перед антагоністами вітаміну К: більш швидкий початок і завершення дії, менша схильність до взаємодії з продуктами харчування та лікарськими засобами, а також прогнозований антикоагулянтний ефект, що дозволяє застосовувати фіксовану дозу без рутинного моніторингу коагуляції.² Значення періоду напіввиведення у пацієнтів з нормальною функцією нирок такі: 14-17 год (дабігатран), 7-11 год (рivarоксабан), 8-14 год (апіксабан) та 5-11 год (едоксабан).² Приблизно 80%, 50%, 33% і 27% дабігатрану, едоксабану, рivarоксабану та апіксабану відповідно виводяться нирками в незміненому вигляді.²

Прямий інгібітор тромбіну дабігатран та прямі інгібітори фактора Ха рivarоксабан, апіксабан та едоксабан отримали реєстраційне посвідчення для застосування за такими клінічними показаннями: профілактика венозного тромбозу після великої ортопедичної

хірургічної операції, профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП), а також лікування та вторинна профілактика симптоматичного венозного тромбозу. Крім того, рivarоксабан зареєстрований в Європі для вторинної профілактики після гострого коронарного синдрому.

ІНФОРМАЦІЯ, НЕОБХІДНА ДЛЯ НАДАННЯ НЕВІДКЛАДНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ NOAC

Коли відомо чи підозрюється, що пацієнт, котрий потребує невідкладної медичної допомоги, отримує якийсь NOAC, необхідно зібрати детальний медичний анамнез, щоб виявити, який саме NOAC використовується і яка доза, а також коли була прийнята остання доза (тобто, чи знаходяться рівня препарату до чи після досягнення піку).³ Також важливо визначити супутні захворювання та супутні лікарські засоби, асоційовані з підвищеним ризиком кровотеч. Оскільки на період напіввиведення NOAC впливає функція нирок (див. таблицю 1)³ і пацієнти з нирковою недостатністю будуть піддані більшому ризику кровотечі через порушення ниркового виведення, вимірювання кліренсу креатиніну має важливе значення для розрахунку часу, необхідного для відновлення гемостазу після припинення застосування NOAC. Вимірювання антикоагулянтного ефекту NOAC також може бути корисним для керування наданням екстреної медичної допомоги.

ЕФЕКТ NOAC НА ПОКАЗНИКИ КОАГУЛЯЦІЇ

Неспецифічні показники коагуляції включають протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (аЧТЧ) та результати портативних аналізів, таких як ротаційна тромбоеластометрія (ROTEM™) і тромбоеластографія (TEG®). І навпаки, специфічні аналізи надають інформацію про ефект антикоагулянтів на окремі фактори коагуляції. Ефект NOAC на показники коагуляції описаний в таблиці 2.⁴

Таблиця 1. Вплив функції нирок на розрахований період напіввиведення NOAC (за матеріалами Heidbuchel та colleagues³). КрКл – кліренс креатиніну

	Дабігатран (год)	Рівароксабан (год)	Апіксабан (год)	Едоксабан (год)
КрКл >80 мл/хв	12-17	5-9	12	10-14
КрКл 50-80 мл/хв	~17	~8,7	~14,6	~8,6
КрКл 30-50 мл/хв	~19	~9,0	~17,6	~9,4
КрКл 15-30 мл/хв	~28	~9,5	~17,3	~16,9
КрКл ≤15 мл/хв	–	–	–	–

Таблиця 2. Ефект прямих пероральних антикоагулянтів на показники коагуляції (за матеріалами Siegal та Cuker⁴).

аЧТЧ — активований частковий тромбoplastиновий час, ЧУЗ — час утворення згустку; ЧЗК — час згортання крові, рТЧ — розведений тромбіновий час, ЕЧЗ — екариновий час згортання, К — коагуляція, lowTF-ROTEM® — low-tissue фактор активated ROTEM®, МА — максимальна амплітуда, МЩЗ — максимальна щільність згустку, МШФТ — максимальна швидкість формування тромбів, ПЧ — протромбіновий час, Р — реакція, чМаксШв — час досягнення максимальної швидкості, ТЧ — тромбіновий час

	ПЧ	аЧТЧ	ТТ	рТЧ	ЕЧЗ	Антифактор Ха-активність	В'язкоеластичні аналізи «на місці» (TEG®/ROTEM™)
Дабігатран	↑ або залишається незмінним (низька чутливість, варіюється залежно від реагенту)	↑ (варіюється залежно від реагенту)	↑	↑ (переважний тест)	↑	↑ (переважний тест)	TEG®: ↑: Р, К та МШФТ з дозозалежною кореляцією, ↑ або без змін: α-кут та МА (каолінова проба); ↑: АСТ з дозозалежною кореляцією, ↑ або без змін: час К, α-кут та МШФТ (тест rTEG) ROTEM™: ↑: ЧЗК (INTEM та EXTEM), ↑ або без змін: ЧУЗ, немає впливу на МЩЗ
Рівароксабан	↑ або залишається незмінним (не чутливий в низьких рівнях, варіюється залежно від реагенту)	↑ або залишається незмінним (менш чутливий ніж ПЧ)	—	—	—	↑ (переважний тест)	TEG®: ↑: Р, К та МШФТ (каолінова проба) в лише у високих рівнях; ↑: АСТ з дозозалежною кореляцією, К, без змін: α-кут та МШФТ (тест rTEG) ROTEM™: ↑ або без змін: ЧЗК EXTEM та ЧЗК INTEM Модифікована ROTEM™: ↑ ЧЗК та чМаксШв (lowTFeROTEM™), зі значною варіабельністю
Апіксабан	↑ або залишається незмінним (обмежена чутливість, може варіюватися залежно від реагенту)	↑ або залишається незмінним (обмежена чутливість, може варіюватися залежно від реагенту)	—	—	—	↑ (переважний тест)	TEG®: ↑: час Р, час К, α-кут, МШФТ (каолінова проба); ↑: АСТ, без змін: час К, α-кут та МШФТ (тест rTEG) ROTEM™: ↑: ЧЗК EXTEM, ↑ або без змін: ЧЗК INTEM Модифікована ROTEM™: ↑: ЧЗК та чМаксШв (lowTFeROTEM™), зі значною варіабельністю
Едоксабан	↑ (може варіюватися залежно від реагенту)	↑ (може варіюватися залежно від реагенту)	—	—	—	↑ (переважний тест)	—

Прямий інгібітор тромбіну (дабігатран)

ПЧ та міжнародне нормалізоване відношення не є підходящими показниками для оцінки антикоагулянтного ефекту дабігатрану.⁵ аЧТЧ може бути корисним інструментом для виявлення присутності препарату (якщо виключені інші причини підвищення аЧТЧ), але він не може застосовуватися для кількісного вимірювання антикоагулянтного ефекту дабігатрану, особливо у високих рівнях в плазмі.⁵ Нормальний аЧТЧ не завжди виключає присутності клінічно значущих рівнів дабігатрану, особливо за умови використання відносно нечутливого реагенту.^{6,7} В'язкоеластичні аналізи «на місці», такі як TEG^{8,10} чи ROTEM,^{11,13} можуть забезпечити швидку та надійну оцінку антикоагулянтного ефекту дабігатрану. Однак для оцінки переваг та обмежень в'язкоеластичних аналізів в умовах невідкладної терапії необхідне проведення клінічних досліджень.¹⁴

Тромбіновий час (ТЧ) є корисним інструментом для виявлення мінімальних рівнів дабігатрану, при цьому нормальний ТЧ виключає присутність клінічно значущих рівнів дабігатрану.⁶ Розведений тромбіновий час (рТЧ), вимірюваний із використанням калібраторів для дабігатрану, підходить для визначення антикоагулянтної активності та розрахунку плазмових рівнів дабігатрану вище нижньої межі визначення (30-45 нг/мл).^{6,15,16} Екариновий час згортання (ЕЧЗ) та хромогенний аналіз екарину щільно та лінійно корелюють з рівнями дабігатрану в плазмі, навіть дуже низькими.^{5,16} Однак застосування цих методів утруднене через відсутність стандартизації та обмежений доступ до них.¹⁷ Очікується, що розробка промислових наборів для аналізу покращить доступ до таких тестів та полегшить їхнє використання.

Прямі інгібітори фактора Ха (рівароксабан, апіксабан та едоксабан)

Зазвичай ПЧ зростає у відповідь на застосування інгібітора фактора Ха, але для едоксабану і рівароксабану його чутливість набагато вища, ніж для апіксабану.^{18,20} Великі коливання спостерігаються залежно від використовуюваного тромбoplastинового реагенту, а нормальний ПЧ не виключає присутність препаратів в клінічно значущих рівнях. Хоча аЧТЧ може збільшитись в присутності прямих інгібіторів фактора Ха, його чутливість недостатня для виключення присутності клінічно значущих рівнів препаратів.^{7,20} TEG⁸ і (модифікована) ROTEM^{13,21,22} можуть дозволити швидко визначення антикоагулянтного ефекту рівароксабану або апіксабану «на місці».

Визначення антифактор Ха-активності є переважним тестом для всіх прямих інгібі-

торів фактора Ха. Проте цей тест не завжди доступний у всіх лабораторіях і його потрібно калібрувати спеціально для цих препаратів.²³ Хромогенні аналізи антифактор Ха-активності з калібруванням для конкретного препарату доступні в спеціалізованих лабораторіях, але час їхньої обробки може перешкоджати їх використанню в надзвичайних ситуаціях.²⁴

ВАРІАНТИ ЛІКУВАННЯ ДЛЯ СКАСУВАННЯ ЧИ ВИДАЛЕННЯ ЕФЕКТУ NOAC

Варіанти лікування для скасування антикоагулянтного ефекту NOAC включають неспецифічні прогемостатичні засоби, спрямовані на зменшення експозиції препарату, і препарати зворотної дії, мішенню яких є дабігатран (ідаруцизумаб), прямі інгібітори фактора Ха (андексанет альфа), а також NOAC та антикоагулянти на основі гепарину (сірапарантаг).

Неспецифічні прогемостатичні засоби

Ефективність та безпека неспецифічних прогемостатичних засобів у відновленні гемостазу у пацієнтів, які отримують NOAC, не оцінювались в клінічних дослідженнях. В даний час докази, що обґрунтовують їхнє використання, обмежуються лише повідомленнями чи серіями випадків, дослідженнями здорових добровольців, тваринними моделями та експериментами *in vitro*, які мають серйозні обмеження.²⁵

Свіжозаморожена плазма

Свіжозаморожену плазму (СЗП) отримують шляхом заморожування плазми, яку видаляють з донацій цільної крові або збирають за допомогою аферезу. Переливання плазми асоціюється з суттєвими ризиками, включаючи перевантаження кровообігу, алергічні реакції, гостре пошкодження легень, пов'язане з переливанням, та потенціал передачі інфекцій, що передаються через кров.²⁶ Через імовірну необхідність використання великих об'ємів для подолання інгібування тромбіну або фактора Ха, СЗП не рекомендується для швидкого скасування антикоагулянтного ефекту NOAC.^{27,28}

Неактивовані концентрати протромбінового комплексу

Концентрати протромбінового комплексу (КПК) — це високоочищені концентрати вітамін К-залежних факторів коагуляції, які отримують з об'єднаної нормальної плазми (див. таблицю 3).²⁹ Всі КПК проходять процедуру вірусної інактивації. Рівень факторів згортання крові приблизно в 25 разів вищий, ніж у плазмі, що дозволяє швидко замінити фактор невеликими об'ємами.³⁰ КПК можна вводити швидко без проведення перехресної проби, до того ж вони не пов'язані

з ризиком перевантаження кровообігу та гострого пошкодження легень.^{29,31} КПК асоціюються з низьким (1,4%) ризиком тромбоемболічних небажаних явищ, який, тим не менш, слід брати до уваги.³²

Нещодавно докази ефективності КПК у відновленні гемостазу у пацієнтів, які отримують НОАС, були переглянуті.^{33,34} Доклінічні дослідження та випробування у здорових добровольців вказують на те, що неактивовані КПК можуть бути корисними в таких ситуаціях, проте ефективність різних КПК варіюється, а кореляція між ефектами КПК на гемостаз та їх впливом на показники коагуляції відсутня. Швидке скасування коагулопатії після застосування 4-факторного КПК спостерігалось у пацієнта літнього віку, який отримував дабігатран, в котрого був відзначений тяжкий крововилив в шлунково-кишковому тракті.³⁵ У пацієнта з небезпечною для життя ректальною кровотечею, який отримував дабігатран, припинення кровотечі було досягнуте після введення двох доз 4-факторного КПК, тоді як показники коагуляції залишалися патологічними.³⁶ У пацієнта, який отримував апіксабан, з тяжкою травматичною кровотечею, рефрактерною до застосування продуктів крові, не вдалося відновити гемостаз за допомогою 4-факторного КПК.³⁷ Сприятливі наслідки після введення 4-факторного КПК були зареєстровані у 6 з 18 пацієнтів з внутрішньочерепним крововиливом, які отримували рівароксабан або апіксабан.³⁸

Можливість застосування неактивованих КПК можна розглянути в клінічних ситуаціях, де потребується швидке скасування ефекту НОАС.^{27,34} Через брак клінічних даних наразі немає консенсусу стосовно дозування КПК.³³ Була запропонована клінічна доза 50 МО/кг з наступним призначенням додаткової дози 25 МО/кг (за клінічними показаннями).³ Враховуючи потужний поштовх до утворення тромбіну, індукований КПК, і наявний тромбогенний діатез, також було запропоноване ретельне титрування до 25 МО/кг із повторним застосуванням у випадках триваючої кровотечі.²⁷

Активованій КПК

Активованій КПК (аКПК) або інгібітор фактора VIII, препарат шунтуючої дії (ФЕЙБА виробництва компанії «Бакстер», Дірфілд, штат Іллінойс, США) був розроблений в якості прогемостатичного засобу для контролю стану пацієнтів з гемофілією та в якості інгібітору для факторів коагуляції VIII чи IX.²⁶ аКПК являє собою поверхнево-активованій КПК, який містить невеликі кількості FІХа, FХа та тромбіну і великі кількості FVІІа. Для інактивації вірусів, що передаються через кров, використовується процедура термічної

обробки парюю.³⁹ Оцінки, зроблені в період фармаконагляду, вказують на те, що частота виникнення тромбоемболічних явищ після застосування ФЕЙБИ у пацієнтів з гемофілією дуже низька.⁴⁰ Тим не менш профіль безпеки ФЕЙБИ у пацієнтів без гемофілії з факторами ризику тромбозу невідомий.

Успішний контроль дабігатран-асоційованих кровотеч при застосуванні аКПК був відзначений в одного пацієнта⁴¹ та в серії з 4 пацієнтів.⁴² Повідомлялось, що аКПК коригував всі показники утворення тромбіну *in vitro* в плазмі здорових добровольців, які отримували рівароксабан або апіксабан, а також зменшив втрату крові в тваринних моделях після введення рівароксабану або едоксабану.⁴³ З точки зору практичності та безпеки недолік аКПК полягає в тому, що він зазвичай не використовується в періопераційний період, тоді як ПКК часто включений в алгоритми лікування.

Рекомбінантний активованій фактор VII

Рекомбінантний активованій фактор VII (rFVІІа, НовоСевен виробництва компанії «Ново Нордіск», Бегсверд, Данія) являє собою рекомбінантний білок, спочатку розроблений для лікування або попередження кровотечі у пацієнтів з гемофілією А або В з інгібіторами фактора VIII чи IX.⁴⁴ Клінічні випробування та дані постреєстраційного застосування вказують на те, що частота тромбоемболічних явищ після використанням rFVІІа за затвердженими показаннями є низькою.⁴⁵ В рандомізованих контрольованих випробуваннях, які оцінювали використання rFVІІа за межами зареєстрованих показань, ризик артеріального тромбозу значно збільшився порівняно з плацебо (5,5% проти 3,2%).⁴⁶

На тваринних моделях rFVІІа покращив деякі показники гемостазу, але не зміг знизити втрату крові після застосування дабігатрану або рівароксабану.⁴⁷ В клітинній моделі гемостазу rFVІІа покращив показники утворення тромбіну в присутності терапевтичних, а не субтерапевтичних рівнів дабігатрану.⁵¹ Враховуючи потужний поштовх до утворення тромбіну, індукований rFVІІа, і наявний тромбогенний діатез, rFVІІа слід розглядати лише як останній варіант при кровотечі, що загрожує втратою органу чи навіть життя, особливо у пацієнтів з гострими ішемічними явищами.

Антифібринолітики

Антифібринолітики включають транексамову кислоту та епсилон-амінокапронову кислоту, що зберігають гемостаз шляхом інгібування плазміну, та апротинін, який інгібує численні серинові протеази. Було встановлено, що антифібринолітичні препа-

Таблиця 3. Вміст факторів коагуляції у найчастіше використовуваних неактивованих концентратах протромбінового комплексу (за матеріалами Grottke та Levy²⁹). N/A – інформація відсутня

Препарат	Наявність	Фактори коагуляції (МО/мл)			
		Фактор II	Фактор VII	Фактор VII Фактор IX	Фактор X
3-факторні КПК					
Протромплекс ТІМ 3 (Бакстер)	Європа	25	N/A	25	25
Cofact/PPSB SD (Sanquin/CAF)	Європа	≥15	≥5	≥20	≥15
Bebulin VH (Бакстер)	США	24-38	<5	24-38	24-38
Profilnine SD (Grifols)	США	1,5 МО/МО фактора IX	0,35 МО/МО фактора IX	100 Од	1 МО/МО фактора IX
4-факторні КПК					
Veriplex P/N, Confidex або Kcentra (CSL Behring)	Європа, Канада, США	20-48	10-25	20-31	22-60
Октаплекс (Октафарма)	Європа, Канада	14-38	9-24	25	18-30
Протромплекс Тотал/С-ТІМ 5 (Бакстер)	Європа	30	25	30	30

рати зменшують кровотечу та потребу в переливанні в періопераційний період.⁵² У великому рандомізованому випробуванні транексамова кислота зменшила смертність у травматологічних пацієнтів з кровотечею.⁵³ Наразі немає клінічних даних, що обґрунтовують використання антифібринолітиків для покращення гемостазу у пацієнтів, які отримують NOAC, однак, вони можуть застосовуватися в якості ад'ювантної терапії у пацієнтів з NOAC-асоційованою кровотечею.^{3,54} Антифібринолітики не мають використовуватися у пацієнтів з попередніми гострими коронарними синдромами або церебральними ішемічними явищами через ризик виникнення вторинних тромбоемболічних явищ.

Терапія, спрямована на зменшення експозиції препарату

Терапія, спрямована на зменшення експозиції препарату, включає заходи, метою яких є зменшення абсорбції препарату та його видалення з крові.

Активоване вугілля

Активоване вугілля — це оброблена форма вуглецю, яка може зв'язуватися з пероральними препаратами та зменшувати абсорбцію в шлунково-кишковому тракті. Дані *in vitro* вказують на те, що дабігатрану етексилат успішно абсорбується активованим вугіллям,⁵ а дослідження у здорових добровольців показало, що прийом активованого вугілля в період до 6 год після однократної дози апіксабану 20 мг зменшив експозицію

апіксабану і сприяв виведенню препарату.⁵⁵ Жінка, яка поступила до відділення невідкладної допомоги після вживання 11,25 г дабігатрану під час спроби самогубства, одужала після промивання шлунка та прийому активованого вугілля.⁵⁶ Застосування активованого вугілля для зменшення абсорбції можна розглянути у випадку недавнього передозування будь-яким NOAC, дотримуючись стандартної схеми 30-50 г для дорослих.³ Слід враховувати протипоказання та побічні ефекти вугілля.

Гемодіаліз

Через відносно незначне зв'язування з білками плазми (~35%) дабігатран може бути видалений з кровообігу шляхом діалізу. У пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок 50-60% активного дабігатрану видалось через 4 години гемодіалізу.⁵⁷ Вважається, що гемо(діа)фільтрація є ефективною у видаленні дабігатрану після застосування протягом більше 4 годин.²⁷ Системний огляд виявив 35 випадків дабігатран-асоційованої кровотечі, в яких гемодіаліз був використаний для видалення дабігатрану, й було повідомлено про ефективність гемодіалізу при кровотечах.⁵⁸ Після гемодіалізу було відзначено суттєве зниження рівня дабігатрану, але у деяких пацієнтів після припинення діалізу спостерігався ефект рикошету дабігатрану. Гемостаз був досягнутий у 24 пацієнтів, а 10 пацієнтів померли внаслідок кровотечі.

Можливість застосування гемодіалізу можна розглянути у пацієнтів, які отримують дабігатран, котрі зазнають небезпечної для

життя кровотечі або потребують невідкладної хірургічної операції, особливо у випадку порушення функції нирок. Недоліки включають велику тривалість до видалення дабігатрану шляхом замісної ниркової терапії, ускладнення, асоційовані з екстракорпоральним кровообігом та антикоагуляцією в критичній ситуації тяжких або масивних кровотеч, а також потребу в ресурсах інтенсивної терапії.

Оскільки рівароксабан та апіксабан значною мірою зв'язуються з білками, мало ймовірно, що вони будуть видалені шляхом гемодіалізу.²⁶ У пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок, які отримують едоксабан, гемодіаліз призвів до незначного зменшення рівнів препарату, що вказує на те, що гемодіаліз не є ефективним варіантом видалення едоксабану з крові.⁵⁹

Таргетні препарати зворотної дії

Сьогодні оцінку проходять три таргетних препарати зворотної дії: ідаруцизумаб, фрагмент гуманізованого мишачого моноклонального антитіла, спрямований спеціально на дабігатран, андексанет альфа, рекомбінантний модифікований рецептор-пастка фактор Ха, який зв'язується з інгібіторами фактора Ха, і сірапарантаг, невелика молекула, яка зв'язується з фактором Ха і інгібіторами тромбіну та антикоагулянтами на основі гепарину через взаємодію між зарядами.⁶⁰

Ідаруцизумаб

Ідаруцизумаб (Праксбайнд® виробництва компанії «Берінгер Інгельхайм», Інгельхайм, Німеччина) — це фрагмент гуманізованого антитіла, або Fab, який специфічно та з високою афінністю зв'язується з дабігатраном.⁶¹ У здорових добровольців застосування лише ідаруцизумабу у вигляді годинної або 5-хвилинної інфузії було безпечним і добре переносилося та не мало впливу на показники згортання крові.^{62,63} При введенні здоровим добровольцям, які отримували дабігатрану етексилат, ідаруцизумаб негайно скасовував антикоагулянтний ефект, спричинений дабігатраном, у дозозалежний спосіб, при цьому повний і тривалий ефект після застосування доз 2 г чи більше був досягнутий впродовж 72 годин.⁶⁴ Крім того, швидке і тривале скасування антикоагулянтного ефекту, спричиненого дабігатраном, спостерігалось після застосування ідаруцизумабу (в дозі 5 г або 22,5 г) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі середнього (45–64 років) або літнього віку (65–80 років), а також у пацієнтів з легким чи помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну от 60 до <90 та від 30 до <60 мл/хв¹ відповідно).⁶⁵ Ефективна антикоагуляція під впливом дабігатрану може бути відновлена через 24 години після застосування ідаруцизумабу.⁶⁶

Ефективність та безпеку ідаруцизумабу (в дозі 5 г у вигляді 2 болюсних інфузій об'ємом 50 мл з інтервалом не більше 15 хв) у скасуванні антикоагулянтних ефектів дабігатрану у пацієнтів з неконтрольованою або небезпечною для життя кровотечею і у тих, хто потребує невідкладної хірургічної або інвазивної процедури, вивчали в дослідженні «Study of the REVERSal Effects of idarucizumab in patients on Active Dabigatran (REVERSE AD™)», глобальному проспективному когортному дослідженні фази 3.⁶⁷ Аналіз всієї когорти включав 503 пацієнтів (301 з серйозною кровотечею і 202 тих, хто потребував невідкладної процедури). Серед 461 пацієнтів зі збільшеним рТЧ або ЕЧЗ на вихідному рівні медіана максимального скасування ефекту становила 100% [95%-ний довірчий інтервал (ДІ) 100–100]. Після застосування ідаруцизумабу рівні незв'язаного дабігатрану зменшились до 20 нг/мл або нижче у всіх, крім трьох пацієнтів, які не підлягали оцінюванню; протягом 24 годин після введення ідаруцизумабу рівні дабігатрану перевищували це порогове значення у 23% оцінюваних пацієнтів, головним чином через 12 год. Серед 203 пацієнтів з серйозною кровотечею, для яких був визначений час до припинення кровотечі, у 134 (67,7%) кровотеча припинилась протягом 24 годин, а середній час до досягнення гемостазу дорівнював 2,5 години. Серед 197 пацієнтів, які перенесли невідкладну процедуру, нормальний гемостаз спостерігався у 184 (93,4%). Тромботичні явища були відзначені у 24 пацієнтів (4,8%) впродовж 30 днів після завершення лікування.

Нещодавно фармакологія ідаруцизумабу та клінічні дані стосовно його застосування для скасування антикоагулянтної активності дабігатрану були переглянуті.⁶⁸ Ідаруцизумаб був схвалений Управлінням з контролю харчових продуктів та лікарських засобів США та Європейською Комісією для застосування у дорослих пацієнтів, які отримують дабігатрану етексилат, у разі потреби в швидкому скасуванні його антикоагулянтних ефектів: (i) для проведення невідкладних хірургічних операцій/процедур та (ii) при небезпечній для життя або неконтрольованій кровотечі. Інформація стосовно практичного використання ідаруцизумабу наведена в таблиці 4.

Андесанет альфа

Андесанет альфа (AndexHa® виробництва компанії «Портола Фармасьютікалз», Південний Сан-Франциско, штат Каліфорнія, США) являє собою модифікований людський рекомбінантний фактор Ха, який є каталітично неактивним, але зберігає високоафінне зв'язування з прямими інгібіторами фактора Ха та комплексами гепарин-антитромбін III.⁶⁹

Таблиця 4. Практичне використання ідаруцизумабу для скасування ефекту дабігатрану

Форма випуску	Два флакони, кожен з яких містить 2,5 мг ідаруцизумабу в розчині об'ємом 50 мл
Спосіб застосування	В/в введення у вигляді двох послідовних інфузій протягом 5-10 хв кожна або у вигляді болюсної ін'єкції
Дози	Рекомендована доза становить 5 г (2 x 2,5 г) За наявності клінічних показань можна розглянути можливість застосування другої дози 5 г. Пацієнти з порушенням функції нирок або функції печінки, а також особи в віком від 65 років не потребують коригування дози
Відновлення антитромботичної терапії після застосування ідаруцизумабу	Лікування дабігатрану етексилатом або іншими антитромботичними засобами може бути повторно розпочате через 24 години після застосування ідаруцизумабу, якщо стан пацієнта є клінічно стабільним і був досягнутий належний гемостаз Відсутність антитромботичної терапії підвищує ризик розвитку тромбозу на тлі основного захворювання або стану
Запобіжні заходи	Гіперчутливість Ризик застосування ідаруцизумабу у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до ідаруцизумабу або до будь-якої з допоміжних речовин слід обережно зважити, враховуючи потенційну користь. Якщо виникає анафілактична реакція або інша серйозна алергічна реакція, слід негайно припинити введення ідаруцизумабу та розпочати відповідну терапію Спадкова непереносимість фруктози Рекомендована доза ідаруцизумабу містить 4 г сорбіту в якості допоміжної речовини. У пацієнтів зі спадковою непереносимістю фруктози парентеральне застосування сорбіту асоціювалось з серйозними небажаними явищами та смертю. Слід зважити ризик лікування ідаруцизумабом таких пацієнтів, враховуючи потенційну користь. У разі застосування ідаруцизумабу інтенсивна медична допомога необхідна під час експозиції та протягом 24 годин експозиції
Аналіз на білки в сечі	В/в введення ідаруцизумабу викликає тимчасову протеїнурію як фізіологічну реакцію на переваження нирок білками. Така тимчасова протеїнурія не свідчить про пошкодження нирок, що слід враховувати при виконанні аналізу сечі
Взаємодії з іншими лікарськими засобами	Не було повідомлено про випадки взаємодії з плазмозамісних засобів, концентратами факторів коагуляції (активованими та неактивованими концентратами протромбінового комплексу, рекомбінантним фактором VIIa) або антикоагулянтами, окрім дабігатрану етексилату

Безпеку та ефективність андексанету альфа у скасуванні антикоагулянтних ефектів апіксабану та рівароксабану у здорових добровольців більш старшого віку, оцінювали в двох паралельних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях фази III «Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of fXA Inhibitors (ANNEXA)».⁷⁰ В дослідженні ANNEXA-A учасники отримували 5 мг апіксабану двічі на добу протягом 3,5 днів, а андексанет альфа вводили внутрішньовенно в дозі 400 мг у вигляді болюсу або в дозі 400 мг у вигляді болюсу з наступною інфузією зі швидкістю 4 мг/хв протягом 120 хв. В дослідженні ANNEXA-R учасники отримували 20 мг рівароксабану раз на добу протягом 4 днів, а андексанет альфа вводили внутрішньовенно в дозі 800 мг у вигляді болюсу або в дозі 800 мг у вигляді болюсу з наступною безперервною інфузією зі швидкістю 8 мг/хв протягом 120 хв. Андексанет альфа швидко і повністю скасував антикоагулянтний ефект рівароксабану та

апіксабану відповідно, а максимальний ефект був досягнутий впродовж 2–5 хв після введення болюсної інфузії. Скасування ефекту підтримувалось після введення болюсу плюс безперервна інфузія, але не після окремого введення болюсу. Антифактор Ха-активність повернулась до рівнів плацебо впродовж 1–3 год після введення інфузії. Не було зареєстровано серйозних або тромботичних явищ.

Проспективне відкрите дослідження ANNEXA-4 в одній групі наразі оцінює ефективність та безпеку андексанету альфа у пацієнтів з інгібітор фактора Ха-асоційованою гострою великою кровотечею. Перші 67 пацієнтів, зареєстрованих для участі в дослідженні, були включені в проміжний звіт.⁷¹ Андексанет альфа вводили у вигляді болюсу (15–30 хв) з наступною 2-годинною інфузією. Болюсна доза 400 мг та інфузійна доза 480 мг використовувались для пацієнтів, які отримували апіксабан, й тих, хто прийняв рівароксабан більш ніж за 7 годин до вве-

дення андексанету альфа, в той час, як пацієнти, які отримували еноксапарин чи едоксабан, й ті, хто прийняв рівароксабан за 7 чи менше годин до введення андексанету альфа або в невідомий момент часу, отримали болюсну дозу 800 мг та інфузійну дозу 960 мг. Двома комбінованими первинними кінцевими точками ефективності були зміна антифактор Ха-активності в % та частота відмінної або доброї гемостатичної ефективності через 12 год після інфузії. Медіанна антифактор Ха-активність зменшилась на 89% (95%-ний ДІ 58 94) серед пацієнтів, які отримували рівароксабан, і на 93% (95%-ний ДІ 87 94) серед пацієнтів, які отримували апіксабан. Клінічний гемостаз через 12 год після інфузії був визнаний відмінним або добрим у 79% (95%-ний ДІ 64 89) з 47 пацієнтів, включених до аналізу ефективності. Протягом 30-денного періоду спостереження тромботичні явища виникли у 12 пацієнтів (18%).

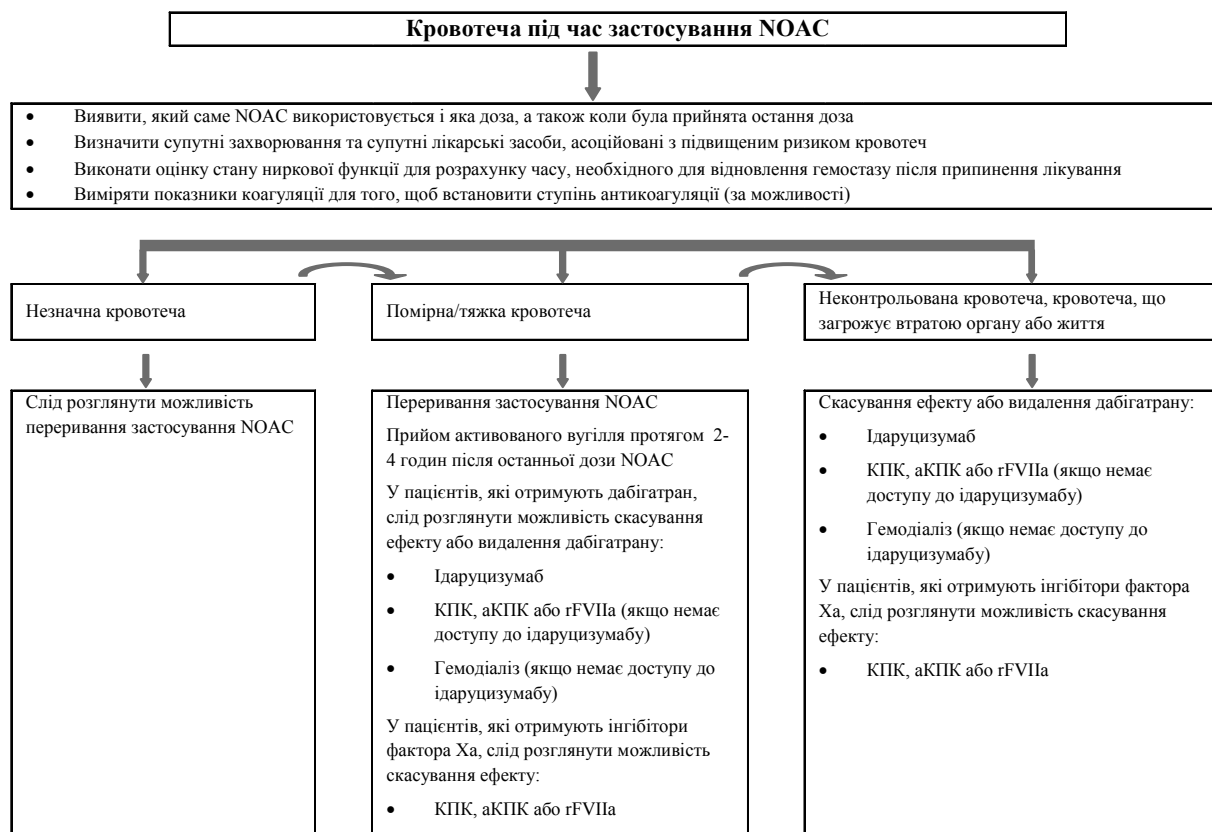
Сірапарантаг

Сірапарантаг (Перосфера Фармасьютікалз, Данбері, штат Коннектикут, США) являє собою невелику синтетичну водорозчинну катіонну молекулу, яка скасовує ефект

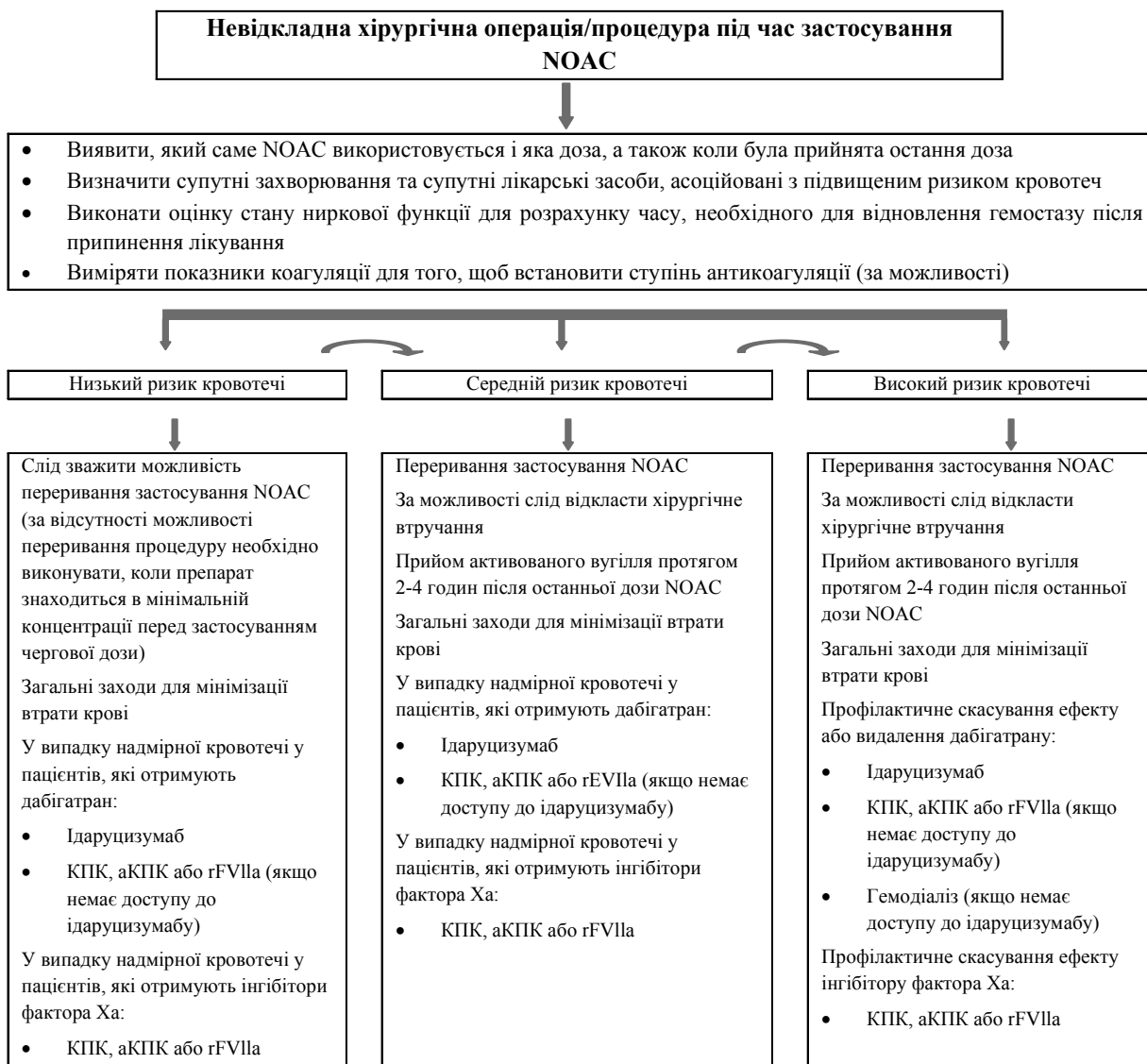
нефракціонованого гепарину, низькомолекулярного гепарину і фондпаринуксу шляхом нековалентної взаємодії з воднем та взаємодії між зарядами, та ефект NOAC шляхом нековалентного зв'язування з воднем.⁷² У дослідженнях тромбоеластографії та дослідженнях на тваринних моделях було встановлено, що сірапарантаг скасовує антикоагулянтний ефект всіх NOAC. У здорових добровольців однократна в/в доза сірапарантагу впродовж 3 год після застосування 60 мг едоксабану зменшила час згортання цільної крові до 10% вище вихідного рівня через 10 хвилин чи раніше.⁷²

КОНТРОЛЬ КРОВОТЕЧ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ NOAC

За відсутності високоякісних доказів, отриманих з рандомізованих випробувань, для супроводу клінічної практики, поточні рекомендації з контролю кровотеч у пацієнтів, які отримують NOAC, базуються на думці фахівців та обмеженому клінічному досвіді (мал. 1). Європейська асоціація серцевого ритму опублікувала практичне керівництво із застосування NOAC у пацієнтів з НКФП, оновлене в 2015 році, яке включає розділ, що



Мал. 1. Контроль кровотеч у пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (NOAC). аКПК — активований концентрат протромбінового комплексу, КПК — концентрат протромбінового комплексу, rFVIIa — рекомбінантний активований фактор



Мал. 2. Ведіння пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (NOAC), котрі потребують невідкладної хірургічної або інвазивної процедури. аКПК — активований концентрат протромбінового комплексу, КПК — концентрат протромбінового комплексу, rFVIIa — рекомбінантний активований фактор

стосується контролю кровотеч.³ Декілька груп фахівців також надали практичні рекомендації.^{27,54,73 76}

Стратегія контролю кровотеч у пацієнтів, які отримують NOAC, має бути підібрана відповідно до ступеня тяжкості та локалізації крововиливу. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, детальний медичний анамнез, щоб виявити, який саме NOAC використовується і яка доза, а також коли була прийнята остання доза. Крім того, визначити супутні захворювання та супутні лікарські засоби, асоційовані з підвищеним ризиком кровотеч. Проведення оцінки стану ниркової функції має важливе значення для розрахунку часу, необхідного для відновлення

гемостазу після припинення лікування. Слід підтримувати достатній діурез, щоб сприяти нирковому виведенню NOAC.

У пацієнтів з легкою кровотечею достатніми заходами можуть бути припинення лікування, місцеві гемостатичні заходи та клінічне спостереження. У разі тривалої тяжкої кровотечі моніторинг коагуляції корисний для оцінки антикоагулянтного ефекту препарату та потенціалу виникнення вторинних кровотеч. Специфічні тести не повинні затримувати застосування допоміжних заходів, таких як інфузійна терапія, переливання еритроцитів, переливання тромбоцитів, антифібринолітики та інвазивні гемостатичні методи (хірургічне та рентге-

нологічне/ ендovasкулярне втручання). Слід уникати гіпотермії, ацидозу та гіпокальціємії або коригувати їх. Прийом активованого вугілля може використовуватися з метою зменшення абсорбції препарату протягом 2-4 годин після останнього прийому NOAC. Скасування ефекту або видалення NOAC не можуть бути рекомендовані для всіх пацієнтів з помірною чи тяжкою кровотечею, але можна розглянути можливість їхнього використання на підставі клінічної оцінки та консультацій з різними фахівцями.

У випадку неконтрольованої кровотечі, що загрожує втратою органу або життя, рекомендується скасування ефекту NOAC. Пацієнтам, які отримують дабігатран, в якості лікування першої лінії рекомендований ідаруцизумаб. У пацієнтів, які отримують непрямі інгібітори фактора Ха (та у пацієнтів, які отримують дабігатран, якщо немає доступу до ідаруцизумабу), слід розглянути можливість застосування КПК (в дозі 25 або 50 МО/кг з наступним призначенням додаткової дози 25 МО/кг у разі триваючої кровотечі) або ж застосування аКПК (в дозі 50 Од/кг, при цьому максимальна добова доза має становити 200 Од/кг) або rFVIIa (в дозі 90 мкг/кг). Ці методи лікування слід використовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. СЗП слід використовувати в якості препарату зворотної дії лише за відсутності концентрату фактора коагуляції. За відсутності доступу до ідаруцизумабу у пацієнтів, які отримують дабігатран, особливо у разі порушення функції нирок, можна застосовувати гемодіаліз. Значення андексанету альфа та сірапарантагу в скасуванні антикоагулянтної активності інгібіторів фактора Ха потребує подальшої оцінки.

ВЕДІННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ NOAC, КОТРІ ПОТРЕБУЮТЬ НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ АБО ІНВАЗИВНОЇ ПРОЦЕДУРИ

Багато пацієнтів, які отримують тривале антикоагулянтне лікування, в якийсь момент часу будуть потребувати невідкладної хірургічної або інвазивної процедури (мал. 2). Третина пацієнтів, зареєстрованих для участі у випробуванні ROCKET AF, вимагали щонайменше одного переривання лікування, з яких у 40% лікування було призупинене через хірургічну або інвазивну процедуру.⁷⁷ У випробування RE-LY 2% учасників випробування перенесли невідкладну хірургічну або інвазивну процедуру.⁷⁸ Серед майже 2 200 пацієнтів, включених до реєстру Dresden NOAC, 595 (27,3%) перенесли всього 863 хірургічних або інвазивних процедур, з яких 10% були визнані великими.⁷⁹ Втручання,

асоційовані з великим ризиком кровотечі, включають торакальну та абдомінальну хірургію, велику ортопедичну хірургію, трансуретральну резекцію передміхурової залози, біопсію нирок і печінки або катетерну абляцію простої лівобічної суправентрикулярної тахікардії.³ Декілька робочих груп^{3,27,73-76} надали рекомендації з ведіння пацієнтів, які отримують NOAC, котрі потребують невідкладних процедур, а Європейське товариство анестезіологів опублікувало рекомендації з регіонарної анестезії та антитромботичної терапії⁸⁰ і контролю тяжкої періопераційної кровотечі.⁸¹

Якщо потрібне невідкладне втручання, необхідно виконати оцінку коагуляції та функції нирок, щоб визначити антикоагулянтний ефект NOAC та час його виведення. Слід зважити ризик кровотечі, асоційованої з типом процедури, стан пацієнта та рівень антикоагулянтної активності порівняно з ризиком відкладання процедури. За можливості, втручання із середнім чи високим ризиком кровотечі слід відкласти щонайменше на 24 години, а у випадку порушення ниркового виведення – до 96 годин. Переривання застосування NOAC рекомендується у разі середнього чи високого ризику і може бути розглянуте у разі незначного ризику кровотечі (якщо лікування не призупиняється, процедуру необхідно виконувати, коли препарат знаходиться в мінімальній концентрації перед застосуванням чергової дози).

Якщо процедура не може бути відкладена і статус коагуляції пацієнта вказує на високий ризик кровотечі, перед процедурою слід розглянути скасування ефекту NOAC. У пацієнтів, які отримують дабігатран, переважним варіантом є ідаруцизумаб. Для пацієнтів, які отримують прямі інгібітори фактора Ха (та у пацієнтів, які отримують дабігатран, якщо немає доступу до ідаруцизумабу), слід розглянути можливість застосування КПК (або аКПК чи rFVIIa) (див. розділ Контроль кровотеч у пацієнтів, які отримують NOAC). У пацієнтів, які отримують дабігатран, слід розглянути можливість гемодіалізу, якщо втручання може бути відкладене менш ніж на 12 годин і немає доступу до ідаруцизумабу. Якщо розрахований ризик кровотечі є низьким або середнім, можна не використовувати препарати зворотної дії для профілактики, але вони мають бути доступні у випадку виникнення патологічної кровотечі.

ВИСНОВОК

Розробка NOAC відкрила нову еру у профілактиці та лікуванні тромбоемболічних явищ. Незважаючи на те, що сприятливе співвідношення користь-ризик NOAC добре

вивчене, відсутність специфічних препаратів зворотної дії зробило ведіння деяких пацієнтів проблематичним. Наявність специфічних препаратів зворотної дії надасть додаткове обґрунтування і, як очікується, допоможе спростити ведіння пацієнтів, що отримують НОАС, котрі потребують швидкого скасування антикоагулянтного ефекту. Наведені в цій статті практичні рекомендації мають на меті допомогти клініцистам належним чином використовувати доступні методи лікування в щоденній клінічній практиці.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Участь в двох засіданнях фахівців, протягом яких презентації були поширені авторами J.W.E., S.K.L. та A.E., і обговорення всіх питань, викладених в цьому рукописі: всі автори. Підготовка чорнового варіанту цього рукопису: А.К., F.C. Перегляд кількох варіантів рукопису та затвердження остаточної редакції для подання: всі автори.

ЗАЯВА ПРО КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

J.W.E. отримав гонорар, підтримку в проведенні досліджень або обидва види фінансування від таких компаній, як Астра Зенека, Байер, Берінгер Інгельхайм, Брістол-Майерс Сквібб, Даїчі Санкйю, Елі Ліллі, ГлаксоСмітКляйн, Пфайзер, Янссен та Санофі. S.K.L. отримав гонорар від таких компаній, як Бакстер, Байер, В. Braun, Biotest, Берінгер Інгельхайм, КСЛ Беринг, Фрезеніус Кабі, Мітсубісі Танабе Фарма, Ново Нордиск, Октафарма, Пфайзер, Роше та ТЕМ Інтернешнл. A.V. отримав гонорар за участь в консультативній раді від компанії Берінгер Інгельхайм. A.E. отримав гонорар за участь в консультативній раді від таких компаній, як Байер, БМС/Пфайзер Берінгер Інгельхайм та Даїчі Санкйю. Z.V. отримав гонорар за участь в консультативній раді та підтримку в проведенні досліджень від таких компаній, як Байер, Берінгер Інгельхайм, Янссен та Даїчі Санкйю. F.C. є працівником дослідницької компанії Медікал Едьюкейшн Глобал Солюшнз, яка отримала фінансування від регіонального центру Берінгер Інгельхайм, Відень, на освітницьку діяльність. I.G. отримав гонорар за виступ від компанії Берінгер Інгельхайм та відшкодування витрат на відрядження від компанії Байер. G.K. заявив, що не має конфліктів інтересів для розкриття. A.K. не має конфліктів інтересів для розкриття. R.K. отримав гонорар за участь в консультативній раді від компанії Берінгер Інгельхайм. O.K. отримав гонорар або підтримку в проведенні досліджень від таких компаній, як Астра Зенека, Байер, Берінгер Інгельхайм, Пфайзер, Янссен та Санофі, або обидва види фінансування. G.M. отримав гонорар за участь в консультативній

раді від таких компаній, як Байер, Берінгер Інгельхайм та Пфайзер та гонорар за лекторську діяльність/відшкодування витрат на відрядження від таких компаній, як Аспен, Байер, Берінгер Інгельхайм, ГлаксоСміт-Кляйн, Пфайзер та Санофі. T.N. заявив про відсутність фінансових та нефінансових конфліктів інтересів. E.P. є консультантом компанії Байер, членом консультативної ради компанії Берінгер Інгельхайм та отримав гонорар за лекторську діяльність від таких компаній, як Байер, Берінгер Інгельхайм, Пфайзер та Санофі. S.R. отримав гонорар за лекторську діяльність та участь в консультативній раді від компанії Берінгер Інгельхайм. J.S. отримав відшкодування витрат на відрядження та гонорар за участь в консультативній раді від компанії Берінгер Інгельхайм. A.W. отримав підтримку в проведенні досліджень від таких компаній, як Байер, Брістол-Майерс Сквібб та Санофі та отримав гонорар за лекторську діяльність та участь в консультативній раді від таких компаній, як Берінгер Інгельхайм, Пфайзер, Байер та Санофі. D.Z. отримав гонорар за лекторську діяльність та участь в консультативній раді від таких компаній, як Берінгер Інгельхайм, Астра Зенека, KRKA, Такеда, Санофі Авентіс, Байер, Аспен та Пфайзер.

ФІНАНСУВАННЯ

Фінансову підтримку для організації двох експертних зустрічей, під час яких автори обговорили зміст цієї статті, надав регіональний центр Берінгер Інгельхайм, Відень. Фінансування відкритого доступу: регіональний центр Берінгер Інгельхайм, Відень. Спонсор не мав впливу на зміст статті.

ДОДАТОК А. ДОДАТКОВІ ДАНІ

Додаткові дані, що стосуються цієї статті, знаходяться на сайті <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082>.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1154–6
2. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1056–65
3. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507
4. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 391–8
5. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–27

6. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1493–502
7. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the nonvitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1128–39
8. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 665–73
9. Solbeck S, Meyer MA, Johansson PI, et al. Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thromboelastography. *Int J Cardiol* 2014; 176: 794–9
10. Solbeck S, Ostrowski SR, Stensballe J, Johansson PI. Thromboelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard tests. *Int J Cardiol* 2016; 208: 14–8
11. Grottke O, van Ryn J, Spronk HM, 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
12. Taune V, Wall? en H, АБgren A, et al. Whole blood coagulation assays ROTEM and T-TAS to monitor dabigatran treatment. *Thromb Res* 2017; 153: 76–82
13. Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 835–44
14. van Ryn J, Grottke O, Spronk H. Measurement of dabigatran in standardly used clinical assays, whole blood viscoelastic coagulation, and thrombin generation assays. *Clin Lab Med* 2014; 34: 479–501
15. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 138–43
16. Schmitz EM, Boonen K, van den Heuvel DJ, et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1636–46
17. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107: 985–97
18. Dale BJ, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J, Weitz JJ, Eikelboom JW. Comparison of the effects of apixaban and rivaroxaban on prothrombin and activated partial thromboplastin times using various reagents. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1810–5
19. Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost* 2014; 111: 1133–40
20. Morishima Y, Kamisato C. Laboratory measurements of the oral direct factor Xa inhibitor edoxaban: comparison of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and thrombin generation assay. *Am J Clin Pathol* 2015; 143: 241–710 - Eikelboom et al.
21. Adelman D, Wiegele M, Wohlgenuth RK, et al. Measuring the activity of apixaban and rivaroxaban with rotational thrombelastometry. *Thromb Res* 2014; 134: 918–23
22. Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM. *Anaesthesist* 2012; 61: 948–53
23. Samama MM, Meddahi S, Samama CM. Pharmacology and laboratory testing of the oral Xa inhibitors. *Clin Lab Med* 2014; 34: 503–17
24. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, Connolly SJ, Weitz JJ. Laboratory monitoring of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation: a review. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 566–74
25. Siegal DM, Cuker A. Reversal of target-specific oral anticoagulants. *Drug Discov Today* 2014; 19: 1465–70
26. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014; 123: 1152–8
27. Fries D, Giurea A, Gutl M, et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 721–9
28. Kaatz S, Crowther M. Reversal of target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 195–202
29. Grottke O, Levy JH. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology* 2015; 122: 923–31
30. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 784–9
31. Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol* 2012; 87: 898–902
32. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A metaanalysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 429–38
33. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014; 111: 189–98
34. Grottke O, Aisenberg J, Bernstein R, et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care* 2016; 20: 115
35. McGovern TR, McNamee JJ, Malabanan C, Fouad MA, Patel N. Use of 4-factor prothrombin complex concentrate in the treatment of a gastrointestinal hemorrhage complicated by dabigatran. *Int J Emerg Med* 2015; 8: 10–36. Masoiti L, Lorenzini G, Seravalle C, et al. Management of new oral anticoagulants related life threatening or major bleedings in real life: a brief report. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39: 427–33
37. Durie R, Kohute M, Fernandez C, Knight M. Prothrombin complex concentrate for the management of severe traumatic bleeding in a patient anticoagulated with apixaban. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 92–3
38. Grandhi R, Newman WC, Zhang X, et al. Administration of 4-factor prothrombin complex concentrate as an antidote for intracranial bleeding in patients taking direct factor Xa inhibitors. *World Neurosurg* 2015; 84: 1956–61
39. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1478–85
40. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83–90
41. Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit Care Med* 2013; 41: –42–6
42. Schulman S, Ritchie B, Goy JK, Nahirniak S, Almutawa M, Ghanny S. Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol* 2014; 164: 308–10
43. Vanden Daelen S, Peetermans M, Vanassche T, Verhamme P, Vandermeulen E. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 95–103
44. Ragni MV. The old and new: PCCs, VIIa, and long-lasting clotting factors for hemophilia and other bleeding disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 44–51
45. Neufeld EJ, Negrier C, Arkhammar P, et al. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev* 2015; 29(Suppl 1): S34–41
46. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; 363: 1791–800
47. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011; 42: 3594–9

48. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1830–40
49. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012; 116: 94–102
50. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4228–33
51. Hoffman M, Volovyk Z, Monroe DM. Reversal of dabigatran effects in models of thrombin generation and hemostasis by factor VIIa and prothrombin complex concentrate. *Anesthesiology* 2015; 122: 353–62
52. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, CD001886
53. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32
54. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016; 20: 100
55. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 147–54 Emergency care of NOAC-treated patients - 11
56. Woo JS, Kapadia N, Phanco SE, Lynch CA. Positive outcome after intentional overdose of dabigatran. *J Med Toxicol* 2013; 9: 192–5
57. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 596–605
58. Chai-Adisaksotha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1790–8
59. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015; 113: 719–27
60. Costin J, Ansell J, Laulich B, Bakhru S, Steiner S. Reversal agents in development for the new oral anticoagulants. *Postgrad Med* 2014; 126: 19–24
61. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554–62
62. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51
63. Schmohl M, Glund S, Harada A, et al. Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2017; 26: 269–76
64. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. 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 I trial. *Lancet* 2015; 386: 680–90
65. Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. 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: 41–54
66. Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. Restarting dabigatran etexilate 24 h after reversal with idarucizumab and redosing idarucizumab in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1654–6
67. Pollack Jr CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal: full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41
68. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JJ. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015; 132: 2412–22
69. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446–51
70. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24
71. Connolly SJ, Milling Jr TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131e41
72. Ansell JE, Bakhru SH, Laulich BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141–2
73. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2014; 31: 163–8
74. Kyrle PA, Binder K, Eichinger S, et al. Dabigatran: patient management in specific clinical settings. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 503–8
75. Pernot G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) – March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 382–93
76. Tran H, Joseph J, Young L, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Intern Med J* 2014; 44: 525–36
77. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 129: 1850–9
78. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Urgent surgery or procedures in patients taking dabigatran or warfarin: analysis of perioperative outcomes from the RELY trial. *Thromb Res* 2016; 139: 77–81
79. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Periinterventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1888–96
80. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaou JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999–1015
81. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332–95 Handling editor: J.G. Hardman

Выпускающий редактор: J.G. Hardman