АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Специфические антидоты для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях

Александр Борисович Сумароков^{1*}, Людмила Ивановна Бурячковская¹, Никита Валерьевич Ломакин²

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а
- ² Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления Делами Президента РФ Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 26

В статье собраны сведения о лекарственных средствах из новой группы сердечно-сосудистых препаратов — ингибиторах действия прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), которые могут быть использованы в качестве антидота при остановке угрожающих жизни кровотечений у больных, получавших ПОАК. Прием ПОАК сопровождается несколько меньшей частотой больших кровотечений, чем при терапии непрямыми антикоагулянтами, но их применение также несет риск геморрагий, представляющих угрозу жизни больного. Для борьбы с кровотечениями созданы новые лекарственные средства — антидоты ПОАК — идаруцизумаб, андексанет, цирапарантаг, потребность в которых может появиться при спонтанном кровотечении, кровотечениях, возникших при проведении экстренного хирургического или инвазивного вмешательства, при травме, инсульте, у больных с почечной или печеночной недостаточностью. Приведены сведения о частоте основных видов кровотечений на фоне приема новых оральных антикоагулянтов. Рассмотрены имеющиеся в зарубежной литературе сведения о применении специфических антидотов ПОАК при кровотечении и неспецифические методы лечения.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, кровотечения, антидоты.

Для цитирования: Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В. Специфические антидоты для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):944-950. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-944-950

Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulants in Life-Threatening Bleeding

Alexander B. Sumarokov^{1*}, Lyudmila I. Buryachkovskaya¹, Nikita V. Lomakin²

- ¹ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia
- ² Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation. Marshala Timoshenko ul. 26, Moscow, 121359 Russia

Review presents data on medicines from the new group of cardiovascular drugs, direct oral anticoagulants (DOACs) inhibitors, as antidotes for DOAC when stopping life-threatening bleeding. DOAC therapy is accorded by hemorrhages with lower frequency than therapy by indirect anticoagulants, but really exist. New antidotes for DOACs are idarucizumab, andexanet, ciraparantag. The need in antidotes for DOAC may suddenly appear in spontaneous bleeding, during surgical operation, invasive procedure, due to trauma, in patients with stroke, kidney or liver failure. Data is given on the frequency of the main types of bleeding while taking new oral anticoagulants. Information concerning use of antidotes for DOACs in bleedings as well as use of non-specific therapy are reviewed.

Keywords: direct oral anticoagulants, bleeding, antidotes.

For citation: Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulants in Life-Threatening Bleeding. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(6):944-950. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-944-950

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vokoramus@mail.ru

Ввеление

Применение непрямых антикоагулянтов (антагонисты витамина К [АВК]) служит важнейшим элементом терапии больных фибрилляцией предсердий для профилактики ишемического инсульта, других тромбоэмболических осложнений. В последнее десятилетие альтернативу им составили прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые, в отличие от АВК, обычно не требуют регулярного контроля эффекта. Возможность развития кровотечений — серьезный ограничивающий фактор, который необходимо учи-

Received / Поступила: 21.09.2018 Accepted / Принята в печать: 17.10.2018 тывать при проведении любой антитромботической терапии. Хорошо известны случаи кровотечений при терапии блокаторами рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa, непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами. Вероятность спонтанного развития кровотечения зависит от диагноза, состояния больного и остроты процесса, возраста, проводимой антитромботической терапии, ее длительности. Необходимость контроля эффекта непрямых антикоагулянтов во избежание передозировки и риска кровотечения создает определенные трудности больному, получающему терапию АВК, что нередко сказывается на степени приверженности лечению у некоторых пациентов и повышает риск осложнений. ПОАК гораздо более удобны боль-

ным, так как требования к контролю эффекта при назначении и длительном приеме препарата значительно ниже. Другим преимуществом ПОАК является более быстрое достижение уровня коагуляции, обеспечивающего антитромботический эффект. Однако отсутствие жестких требований к контролю не избавляет больного от риска кровотечений (желудочно-кишечных, интракраниальных, других), которые при приеме ПОАК хотя и отмечаются несколько реже, чем при лечении АВК, но все же несут реальную опасность осложнений. Соответственно, существует потребность в специфических антидотах для ПОАК.

Кровотечения при применении прямых оральных антикоагулянтов

Общая частота кровотечений при назначении ПОАК сохраняется примерно на том же уровне, что и при приеме непрямых антикоагулянтов, хотя наблюдаемая частота больших кровотечений ниже. На это указывают результаты сравнительных исследований: RE-LY (дабигатран против варфарина) [1], ROCKET-AF (сравнение ривароксабана и варфарина) [2], ARISTOTLE (сравнение апиксабана и варфарина) [3], ENGAGE-AF TIMI (сравнение эдоксабана и варфарина) [4,5]. В этих исследованиях частота больших кровотечений сохранялась на уровне 2-3% в год. У всех препаратов, кроме ривароксабана, различия были на уровне статистической значимости в пользу ПОАК. На фоне терапии апиксабаном и эдоксабаном имелись статистически значимые отличия в пользу ПОАК в отношении частоты внутричерепных кровотечений, которые составляли 0,26-0,33% по сравнению с 0,8-0,85% для варфарина за год наблюдения. Частота желудочно-кишечных кровотечений составляла 0,76%-2,0% в год. При этом ривароксабан, большие дозы дабигатрана (150 мг/сут) и эдоксабан (60 мг/сут) значимо проигрывали варфарину по частоте желудочно-кишечных кровотечений (табл. 1). Вместе с тем по данным мета-анализа, охватившего 12 основных исследований по больным, получавшим ПОАК, частота больших кровотечений равна 4% [6].

Другим показателем, помогающим оценить вероятность нежелательных явлений в разных обследованных группах, может служить сравнение относительных рисков возникновения события. По данным постмаркетинговых исследований (US Medicare, MarketScan/Clinformatics, US Department of Defense, Humedica, Danish Registry of Medicinal Product Statistics) относительный риск больших кровотечений на фоне дабигатрана находился в пределах 0,66-0,97; риск внутричерепных – 0,08-0,4; относительный риск желудочно-кишечных составил 0,97-1,28; на фоне апиксабана относительный риск больших кровотечений составил 0,69-0,75 [7].

Представленные данные наглядно иллюстрируют сохранение угрозы кровотечений при длительном лечении ПОАК при наблюдаемом общем тренде снижения частоты кровотечений.

В 2017 г. FDA (US Food and Drug Administration) разрешил использование еще одного препарата из группы ПОАК (бетриксабан) для профилактики венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнений и ишемического инсульта [8,9]. Частота больших кровотечений при его применении составила 0,71% в расчете на год лечения [8]. Препарат относится к прямым ингибиторам тромбина, он снижает протромбинокиназную активность. Бетриксабан может применяться у больных со сниженной функцией почек, так как преимущественно элиминируется через желудочно-кишечный тракт [9]. В дальнейшем предстоит уточнить позицию этого средства в лечении и профилактике сосудистых заболеваний. В настоящее время во всем мире наблюдается рост применения ПОАК, в связи с чем возрастает потребность в специфических антидотах. Их создание явилось яркой страницей в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний за последнее десятилетие [10].

Сегодня в медицине наибольший опыт применения имеется в отношении первого созданного антидота к

Table 1. The frequency of bleeding when using direct oral anticoagulants compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation per year of observation (adapted from [5])

Таблица 1. Частота кровотечений на фоне ПОАК по сравнению с варфарином у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в расчете на год наблюдения (адаптировано из [5])

Дабигатран 150 мг 2 р/сут RE-LY [1]	Дабигатран 110 мг 2 р/сут RE-LY [1]	Ривароксабан 20 мг/сут ROCKET AF [2]	Апиксабан 5 мг 2 р/сут ARISTOTLE [3]	Эдобаксан 30 мг/сут ENGAGE-AF TIMI [4]		
Большие кровотечения						
3,11% против 3,36%, p=0,31	2,71% против 3,36%, p=0,003	3,6% против 3,4%, р=0,58	2,13% против 3,09%, p<0,001	1,61% против 3,43%, р<0,001		
Интракраниальные кровотечения						
0,30% против 0,74%, p<0,001	0,23% против 0,74%, p<0,001	0,5% против 0,7%, p=0,02	0,33% против 0,80%, p<0,001	0,26% против 0,85%, p<0,001		
Желудочно-кишечные кровотечения						
1,51% против 1,02%, р<0,001	1,12% против 1,02%, p=0,43	2,0% против 1,24%, p<0,0001	0,76% против 0,86%, р=0,37	0,82% против 1,23%, p<0,001		

Table 2. The main antidotes of direct oral anticoagulants

Таблица 2. Основные представители группы антидотов ПОАК

Параметр	Идаруцизумаб	Андексанет-альфа	Цирапарантаг (арипазин)
Мишень	Дабигатран	Ингибиторы фактора X (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан)	Все ПОАК, гепарин
Механизм действия	Пролекарство, фрагмент моноклональных антител человека, специфически связывающихся с дабигатраном и нейтрализующих его действие	Рекомбинантная форма фактора Ха, незамедлительно нейтрализующая действие ингибиторов фактора Ха вследствие высокой аффинности	Синтетическая молекула, связывающая многие антикоагулянты, кроме ABK
Доза	Болюс 2,5 мг в/в, дважды с интервалом в 15 мин	400 мг болюсно с продолжением инфузии 4 мг/мин в течение 2 ч	Однократно 100 мг в/в
Имеются данные клинического применения	Используется на практике, REVERCE-AD study [11]	Закончена III фаза, разрешен FDA	Ведутся исследования III фазы

Table 3. Pharmacokinetic characteristics of new oral anticoagulants and indications for laboratory determination of their effects

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики новых оральных антикоагулянтов и показания для лабораторного определения их эффектов

Параметр	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан	Дабигатран		
Т мах, час	2-4	3-4	1-2	0,5-2		
Время полувыведения (Т½), ч	5-13	Около 12	10-14	12-14		
Выведение через почки, % (активный препарат)	Около 33%	Около 27%	Около 50%	Около 80%		
Качественная оценка	Протромбиновое время, тест генерации тромбина	ПВ и АЧТВ не применяются Тромбоэластограмма (ROTEM) и тест генерации тромбина	ПВ и АЧТВ не применяются	АЧТВ		
Количественная оценка	НЕМОСLОТ, анти-фактор Ха тест с калибратором [16]	HEMOCLOT, анти-фактор Ха тест с калибратором [16]	Анти-фактор Ха тест с калибратором, время образования белого тромба. HEMOCLOT, антифактор Ха тест с калибратором	АЧТВ, тест генерации тромбина, разведенное тромбиновое время, экариновый тест		
ПВ — протромбиновое время, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, ТЭГ — тромбоэластограмма, ЭТ — экариновый тест, HEMOCLOT — разбавленное тромбиновое время						

дабигатрану – идаруцизумабу (исследование REVERCE-AD study [11]). Закончены исследования III фазы андексанет-альфа [12], заканчиваются исследования арипазина.

В табл. 2 и 3 представлены основные характеристики антидотов ПОАК.

Клинико-фармакологические особенности прямых оральных антикоагулянтов и возможности лабораторной оценки их действия при возникновении геморрагических осложнений

При проведении терапии ПОАК достижение и поддержание устойчивой концентрации препарата в плазме существенно упрощено по сравнению с непрямыми антикоагулянтами из-за более простой фармакокинетики прямых антикоагулянтов, что позволило отказаться от необходимости регулярного контроля их эффекта. Однако существуют ситуации, когда знание о присутствии или примерной концентрации препа-

рата в крови крайне важно для понимания клинической ситуации и нарушений гемостаза. Это особенно важно знать при экстренном хирургическом вмешательстве у больного, находящегося на терапии ПОАК, недавнем инсульте, в случае травмы, у ослабленных больных с малой массой тела, при выраженных нарушениях функции печени и почек, при подозрениях на лекарственные взаимодействия, при отслеживании состояния гемостаза после использования антидота [13]. Поскольку фармакокинетика препаратов ПОАК имеет между собой важные различия, основные ее положения могут быть небесполезны перед применением антидотов ПОАК.

Однако надежного метода количественного определения антикоагулянтного эффекта ПОАК среди общепринятых коагуляционных тестов нет; применение имеющихся тестов дает только приблизительные сведения, многие тесты не стандартизованы. Реагенты диагностических наборов имеют вариативную чувствительность, трактовка получаемых данных не может считаться однозначной, и носит ориентировочный ха-

рактер [14]. Набор лабораторных методов для качественно-количественного определения препарата отличается для каждого из ПОАК. Рутинное определение антикоагулянтного эффекта ПОАК не применяется, потребность в таких сведениях появляется только в ургентных ситуациях. Измерение антикоагулянтной активности ПОАК по концентрации препарата затруднено, так как существующие методы определения концентрации требуют одновременного использования методов жидкостной хроматографии и массспектрометрии, при этом концентрация препарата в плазме в момент устойчивой фазы эффекта (steadystate) имеет высокую межиндивидуальную вариабельность и может различаться в несколько раз [14-15]. На сегодняшний день наиболее достоверными тестами для определения концентрации ингибиторов фактора Ха является определение с помощью специальных тест-наборов с калибраторами или, при доступности, с помощью масс-спектроскопии в комплексе с жидкостной хроматографией. Лабораторный контроль эффекта ПОАК продолжает находиться на стадии разработки [15]. При назначении ПОАК рекомендуется использовать фиксированные дозы.

Лечение антидотами ПОАК должно проводиться подготовленным в вопросах антикоагулянтной терапии специалистом, с лабораторной поддержкой, поскольку неадекватное применение препарата может привести к развитию новых осложнений в виде артериальной и венозной тромбоэмболии, ишемии, кардиальных осложнений. Антидоты ПОАК следует применять только при наличии реальных признаков кровотечения. Профилактически антидоты ПОАК не назначают, так как контроль их действия затруднен, а применение не исключает повышения угрозы тромботических осложнений. Профилактически антидоты ПОАК не назначают, так как контроль их действия затруднен, а применение не исключает повышения угрозы тромботических осложнений. Выбор лечебной тактики применения антидотов ПОАК следует проводить с учетом клинико-фармакологических особенностей действия как примененного у больного препарата ПОАК, так и антидота к нему. По сравнению с АВК ПОАК значительно быстрее достигают эффекта после первичного назначения, с более предсказуемой фармакокинетикой, меньшей вариабельностью в соотношении доза-эффект, они характеризуются более широким терапевтическим окном. ПОАК не подвержены влиянию лекарственных взаимодействий и диеты [16], за исключением дабигатрана. Из представленных в табл. 3 фармакокинетических характеристик ПОАК следует, что они достаточно быстро, в течение 2-4 ч достигают пиковой концентрации, а затем полностью выводятся из организма, преимущественно, через кишечник (кроме дабигатрана) на протяжении около суток, выходя на уровень половины максимальной концентрации в течение 10-14 ч. Дабигатран выводится через почки, поэтому он противопоказан при нарушениях функции почек, способствующих кумуляции препарата. Следует помнить, что проведение проводниковой анестезии или спинальной пункции у больных, получающих ПОАК, может осложниться эпидуральной или спинальной гематомой.

Препараты антидотов прямых оральных антикоагулянтов

Идаруцизумаб (Idarucizumab) представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который необратимо связывает прямой ингибитор тромбина дабигатран, немедленно устраняя его антикоагулянтный эффект [17]. Структура идаруцизумаба напоминает тромбин, но он не обладает энзиматической активностью. Аффинность идаруцизумаба к дабигатрану примерно в 350 раз выше, чем последний имеет к тромбину, это свойство объясняет быстрое начало действия и медленное прекращение эффекта из-за почти необратимого связывания дабигатрана идаруцизумабом. У идаруцизумаба нет тромбиноподобной активности, что доказывается отсутствием после приема какой-либо динамики коагуляционных тестов и показателей агрегации тромбоцитов. Антидот выводится через почки в основном в течение 4 часов, но следовые количества могут быть обнаружены через 16-24 ч. У здоровых лиц введение идаруцизумаба приводило к немедленному началу снижения антикоагулянтной активности дабигатрана, при этом следовой эффект после введения доз выше 2 г прослеживался до 72 ч. Исследование на добровольцах пожилого возраста и с нарушенной функцией почек показали, что эти факторы не влияют на характеристики идаруцизумаба в качестве антидота. Больной, получивший лечение идаруцизумабом, требует интенсивного наблюдения на протяжении не менее суток. После применения идаруцизумаба может отмечаться преходящее появление белка в моче, что объясняется выведением связанного комплекса препарат-антидот [18-19]. Во время лечения кровотечения, возникшего после приема дабигатрана, важно следить за диурезом. У пожилых больных дабигатран может вызвать тяжелую гематурию даже при приеме низких доз препарата, о чем свидетельствуют описанные клинические случаи, где кровотечения развились через 4-5 дней терапии. Специфическими антидотами врачи не располагали, гематурия прекратилась через сутки после отмены препарата, при этом исходные показатели функции почек у больных не имели отклонений от нормы [20]. Об аллергических осложнениях при терапии идаруцизумабом не сообщается; повторные введения препарата здоровым добровольцам не вызвали значительных иммунологических реакций [21-23]. При применении идаруцизумаба возможны анафилактоидные реакции, кроме того, следует учесть врожденную непереносимость фруктозы, поскольку препарат содержит около 4 г сорбитола в качестве наполнителя. Применение антидота ПОАК идаруцизумаба у больного с признаками острого ишемического инсульта, получавшего до этого дабигатран, не помешало успешно применить системный тромболизис [24].

Андексанет-альфа — рекомбинантный модифицированный человеческий фактор Ха без собственной антикоагулянтной активности, но с более высокой аффинностью к ингибиторам фактора Ха, чем природный аналог. В силу этого он действует как рецептор-ловушка, которая из-за высокого сродства к отдельным антикоагулянтам успевает раньше, чем собственный фактор Ха человека присоединиться к препарату, блокируя его активность. Показано, что он способен связывать как прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), так и непрямые ингибиторы (эноксипарин, фондапаринукс).

После болюсного введения андексанет позволяет быстро снизить активность фактора Ха примерно на 90% в течение получаса [26]. Препарат андексанетальфа одобрен в мае 2018 г. и показан в случае возникновения на фоне приема антикоагулянтов опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения. Препарат предлагается вводить в двух дозировочных режимах, в первом случае болюсно вводят 400 мг со средней скоростью 30 мг/мин на протяжении 2 ч. Во втором случае дозы увеличиваются вдвое. В исследовании ANNEXA на здоровых добровольцах андексанет показал себя эффективным антидотом в отношении апиксабана. Не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, выработка тромбина восстанавливалась спустя 2-5 мин после введения андексанетальфа [26].

В первое клиническое исследование андексанетальфа ANNEXA-4 было включено 67 больных после зафиксированного потенциально жизнеопасного острого кровотечения (в т.ч. в 49% – из ЖКТ, в 42% – интракраниальное). Кровопотеря сопровождалась гипотензией, потерей сознания, необъяснимым снижением сердечного выброса, нарушениями сознания, снижением гемоглобина на 2 г/дл, что говорит о тяжести состояния больных. Андексанет-альфа вводили в дозе 400 мг болюсно или болюсно с последующей инфузией 400 мг со скоростью 4 мг/мин на протяжении 2-2,5 часов [26]. У всех вошедших в окончательный анализ больных отмечалось снижение в плазме активности анти-фактора Ха. У больных, получавших исходно ривароксабан, в конце 2-часовой инфузии активность анти-фактора Ха снизилась на 86%, а через 4 ч она составляла 39% от исходного уровня. У больных, получавших исходно апиксабан, в конце 2-часовой инфузии активность анти-фактора Ха снизилась на 93%, а через 4 ч она составляла 30% от исходного уровня, который сохранялся и через 8 и 12 ч. Эти данные указывают, что продолжительное, на протяжении нескольких часов введение антидотов ингибиторов фактора Ха не требуется. Результат через 12 ч после начала введения препарата антидота ПОАК был расценен как отличный и хороший у 79% больных; в большинстве случаев имелось восстановление нормальных значений показателей гемостаза, и такой результат прослеживался во всех подгруппах. В последующие 30 дней 18 больных из 67 имели тромботические события. Этот факт следует трактовать с учетом того, что в данное исследование включался контингент больных с исключительно тяжелым состоянием из-за наличия в момент поступления большого кровотечения, а средний возраст обследованной группы составил 77 лет. Большинство больных, у которых были отмечены тромботические события, страдали тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием. Среди умерших возраст 10-ти из 18-ти больных относился к 9-й декаде, еще 6 умерших были старше 70 лет [25]. Больные, получающие терапию ингибиторами фактора Ха, обычно имеют тяжелые заболевания, предрасполагающие к рецидиву процесса, попосле введения андексанет-альфа этому рекомендуется своевременное возобновление антикоагулянтной терапии во избежание тромбозов. Описан случай развития тромбоза спустя 72 ч после применения антидота ривароксабана, что указывает на необходимость оперативности в возобновлении антитромботической терапии после введения антидота [10]. Поскольку контингент больных с кровотечениями часто имеет весьма тяжелые соматические заболевания и пожилой возраст, риск неблагоприятных событий у них весьма высок. В исследовании ANNEXA-4 у 11-ти из 86-ти больных (12%), несмотря на возобновленную антикоагулянтную терапию, возникали повторные тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее частыми побочными явлениями, возникшими у больных, были инфекции мочевыводящих путей и пневмонии, а у здоровых добровольцев встречались реакции на инфузию (покраснение, чувство жара, кашель, преходящее нарушение вкуса, одышка). Иммунологические реакции после введения препарата заключались в выработке антител к андексанет-альфа у 6% волонтеров. Действие андексанет-альфа у пожилых (>65 лет) и молодых (18-45 лет) людей не имело существенных различий по побочным эффектам.

Цирапарантаг (арипазин) – потенциальный универсальный антидот прямых и непрямых ингибиторов

фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина, а также гепарина и низкомолекулярного гепарина (например, эноксапарина). В настоящее время завершаются его клинические испытания, изучаемая доза – 100 мг однократно внутривенно. Препарат имеет быстрое начало действия, примерно в течение 10 мин, а его эффект сохраняется в течение суток [9]. Цирапарантаг эффективно и безопасно нормализует коагулогический ответ на антикоагулянты, т.к. у него отсутствуют какие-либо прокоагулянтные свойства. Препарат цирапарантаг был изучен на здоровых добровольцах, получавших низкомолекулярные гепарины, эдоксабан в дозе 60 мг. Однократная доза 100-300 мг внутривенно продемонстрировала полное восстановление коагуляции после эдоксабана в течение 10 мин, и сохранявшуюся в течение суток стабильную картину гемостаза. Путь выведения препарата почечный. После введения препарата не отмечалось роста прокоагулянтной активности. Побочные явления выражались в покраснении лица, ознобе [27]. Препарат перспективен для купирования кровотечений, возникших после приема любых антикоагулянтов, кроме непрямых. Лабораторный контроль за действием цирапарантага возможен по показателям протромбинового времени, тромбоэластографии, времени образования белого тромба.

Риск тромбозов при прерывании терапии антидотами прямых оральных антикоагулянтов

Во избежание развития тромботических осложнений при применении антидотов ПОАК следует четко выдерживать сроки восстановления базовой антикоагулянтной терапии. Это требование в полной мере относится и к терапии самими ПОАК [28]. При этом необходимо учитывать состояние почек, тяжесть состояния, локализацию кровотечения (закрытая полость, субдуральные гематомы и др.). Поэтому после большой операции или при почечной недостаточности возобновление приема антикоагулянта может быть сдвинуто на более позднее время под контролем коагуляционных тестов. В отсутствии антидотов ПОАК при больших кровотечениях у больных, получавших прямые оральные антикоагулянты, применяются неспецифические средства для восстановления гемостаза. Специальные исследования действия этих средств у больных с кровотечениями на фоне терапии ПОАК не проводились, поэтому представленные сведения имеют понятные ограничения. Обобщение сведений о проведении отмены ПОАК перед операцией, при инвазивном вмешательстве, при замене препарата ПОАК на препарат АВК или наоборот, можно почерпнуть в рекомендациях EHRA 2018 г. по применению ПОАК [29].

Применение возможных средств остановки кровотечения

Антидоты для ПОАК расширяют возможности в борьбе с кровотечениями. Однако до тех пор, пока они не смогут повсеместно рассматриваться как основное средство лечения тяжелых кровотечений у больных, получающих ПОАК, каждому стационару логично иметь алгоритм возможных лечебных действий при геморрагических осложнениях у больного, получающего современные антикоагулянты. Лечебная тактика применения неспецифических антидотов ПОАК мало отличается от общепринятых мероприятий при любых кровотечениях. Обобщение сведений о лечении кровотечений, включая возникшие на фоне применения ПОАК, и о применении антидотов изложены в публикациях Европейских рекомендаций по лечению больных с фибрилляцией предсердий [29-31]. В случае выявления у больного геморрагии необходимо сразу же оценить тяжесть кровотечения, уточнить название применяемого препарата и время последнего приема антикоагулянта, установить состояние функции почек (клиренс креатинина), получить клинический анализ крови с числом лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов, запросить помощь лаборатории для мониторирования динамики состояния гемостаза, используя для приблизительной ориентировки в состоянии коагуляции доступные тесты и провести их для последующего анализа динамики, выбрать известные возможности остановки кровотечения (прижатие, эндоскопия, и другие). Среди медикаментозных средств борьбы с кровотечением на фоне ПОАК важную роль играет применение концентрата неактивированного протромбинового комплекса (РСС), имеющего концентрацию свертывающих факторов в 25 раз выше, чем их содержание в плазме крови человека [30-32]. Имеются сведения об успешности применения этого средства при рефрактерных кровотечениях, однако оптимальная тактика применения препарата после кровотечений, возникших на фоне терапии ПОАК, в настоящее время уточняется [30]. Также возможно применение активированного протромбинового комплекса, содержащего ингибитор фактора VIIIa [33], применяемый у больных гемофилией, или дополнительно содержащий фактор VIII и фактор IX, а также содержащий факторы II, VII, IX и X препарат 4F PCC [34]. Гемодиализ может быть рекомендован только при кровотечениях после дабигатрана в первые часы после его приема при условии стабильной гемодинамики [28]. Имеется сообщение об успешной стабилизации гемостаза после кровотечения на фоне терапии ПОАК и остановке геморрагии с помощью плазмообмена [35]. Этот метод можно употребить у больных с выраженной патологией почек и печени. Рассмотренные в обзоре сведения дают основание полагать, что специфические антидоты ПОАК должны войти в арсенал

экстренной медицины, прежде всего, в палатах интенсивной терапии кардиохирургических, неврологических и травматологических отделений, в которых наиболее вероятна необходимость срочной помощи больным с кровотечениями при терапии ПОАК [29,36].

References / Литература

- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., 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(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al., ROCKET AF Steering Commetee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa09055612.
- Grangler C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Guigliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
- Eikelboom J., Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. Am J Med. 2016;129 Suppl:S33-S40. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.003.
- Chai-Adisaksopha C., Crowther M., Isayama T., Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2014;124(15):2450-8. doi:10.1182/blood-2014-07-590323.
- Villines T.D., Peacock W.F. Safety of Direct Oral Anticoagulants: Insight from Postmarketing Studies. Am J Med. 2016;129(11S):S41-S46. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.004.
- Rose D., Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitiring, and Reversal Agents. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(8):2049-58. doi:10.1016/j. istrokecerebrovasdis.2018.04.004.
- Gibson M.C., Nafee T., Megan K. et al. Symptomatic event reduction with extended-duration betrixaban in acute medically ill hospitalized patients. Am Heart J. 2018;198:84-90. doi:10.1016/j.ahj. 2017.12.015.
- Milner J., Cunha A., Gamboa-Cruz C. et al. Recent major advances in cardiovascular pharmacotherapy. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(7):853-862. doi:10.1007/s00228-018-2453-1.
- Pollack C.V., Reilly P.A., van Ryn J. et al. Idarubicizumab for dabigatran reversal full cohort analysis.
 N Engl J Med. 2017;337:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
- Baker D.E. Coagulation Factor Xa (Recombinant), Inactivated-zhzo (Andexanet Alfa). Hosp Pharm. 2018;53(5):286-291. doi:10.1177/0018578718788840.
- 13. Levy J.H. Discontinuation and Management of Direct-Acting Anticoagulants for Emergency Procedures. Am J Med. 2016;129 Suppl:S47-S53. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.005.
- ten Cate H., Henskens Y., Lance M.D. Practical guidance on the use of laboratory testing in management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. Vascular Health and Risk Management. 2017;13:457-67. doi:10.2147/VHRM.S126265.
- Eikelboom J.W., Quilan D.J., Hirsh J. et al. Laboratory Monitiring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patient With Atrial Fibrillation. A Review. JAMA Cardiol. 2017;2(5):566-74. doi:10.1001/jamacardio.2017.0364.
- Takatsuki S., Kimura K., Sugimoto K. et al. Real-world monitoring of effect direct oral anticoagulants in clinic and hospitalisation settings. Sage Open Medicine. 2017(5):1-9. doi:10.1177/ 2050312117734773.
- Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2013: 121 (18):3554-62. doi:10.1182/blood-2012-11-468207.
- Pollack C.V. Evidence Supporting Idarubicizumab for the Reversal of Dabigatran. Am J Med. 2016;129 Suppl:S73-S79. doi:10.1016/j.ajem.2016.09.051.
- 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. doi:10.1007/ s40762-016-0417-0.
- Kaur U., Chakrabarti S.S., Manna S., Gambhir I.S. Severe haematuria of lower urinary tract origin
 with low dose dabigatran use in three Indian elderly patients: unresolved issues in the safety of novel
 oral oral anticoagulants. Ther Adv Drug Safety. 2018;9(1):89-91. doi:10.1177/
 2042098617742344.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Reilly P.A., van Ryn J., Grottke O. et al. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Safety and Efficacy in Phase I Subjects. Am J Med. 2016;129 Suppl:S64-S72. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.007.
- Glund S., Stangier J., van Ryn J. et al. Restarting Dabigatran Etexilate 24 h After Reversal With Idarubicizumab in Healthy Volunteers. JACC. 2016;67(13):1653-9. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.043.
- Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarubicizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet. 2015;386:680-90. doi:10.1016/S0140-6736(15)60732-2.
- Tirely D., He J., Nordling M.M., Wienecke T. Systemic Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke after Dabigatran Etexilate Reversal with Idarubicizumab - A Case Report. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26(7):e123-e125. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.039.
- Connolly S.J., Milling T.J., Eikelboom J.W. et al., for the ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2016;375(12):1131-41. doi:10.1056/NEJMoa1607887.
- Siegal D., Curnutte J.T., Connolly S.J. et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med. 2015;373:2413-24. doi:10.1056/NEJMoa1510991.
- Ansell J.E., Bakhru S.H., Laulicht B.E. et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. Thromb Haemost. 2017;117(2):238-245. doi:10.1160/TH16-03-0224.
- 28. Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its significance in new oral anticoagulant era. Problems of efficacy and safety control. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):699-705. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):699-705]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehj136.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eur-heartj/ehw210.
- 31. Eikelboom J.W., Kozek-Langenecker S., Exadaktilos A. et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonists oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(3):306-17. doi:10.1007/s11239-017-1476-2.
- Di Fusco S.A., Luca F., Benvenuto M. et al. Maior bleeding with old and novel anticoagulants: How to manage it. Focus on reversal agents. Int J Cardiol. 2018;268:75-79. doi:10.1016/j.ijcard. 2018.05.060.
- Engelbart J.M., Zepeske A., Galet A. et al. Safety and effectiveness of Factor Eight Inhibitir Bypassing Activity for direct oral anticoagulants-related hemorrhage reversal. Am J Emerg Med. 2018 May 17. pii: S0735-6757(18)30400-5. doi:10.1016/j.ajem.2018.05.023.
- 34. Schenk B., Goerke S., Beer R. et al. Four-factor prothrombin concentrate improves thrombin generation and protrombine time in patients with bleeding complications releted to rivaroxaban: a single-center pilot trial. Thromb J. 2018;16:1. doi:10.1186/s12959-017-0158-9.
- Kumar V., Allencherril J., Bracey A. et al. Therapeutic Plasma Exchange for Urgent Rivaroxaban Reversal. Texas Heart Institute Journal. 2018;45(2):96-8. doi:10.14503/THIJ-17-6229.
- 36. Horev N.G., Momot A.P., Kon'kova V.O. Antidotes for new direct oral anticoagulants. Angiologia and Vascular Surgery. 2016;22(3):173-9. (In Russ.) [Хорев Н.Г., Момот А.П., Конькова В.О. Антидоты новых прямых оральных антикоагулянтов. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2016;22(3):173-9].

About the Authors:

Alexander B. Sumarokov – MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Clinical Cardiology n.a. A. L. Myasnikov, National Medical Research Centre of Cardiology

Lyudmila I. Buryachkovskaya – MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology

Nikita V. Lomakin – MD, PhD, Head of Cardioreanimatology Department, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation Сведения об авторах:

Сумароков Александр Борисович – к.м.н., с.н.с., Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Бурячковская Людмила Ивановна — д.м.н., в.н.с., Институт Экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии Ломакин Никита Валерьевич — к.м.н., руководитель отделения кардиореаниматологии, Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ