

ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України»  
ГО «Всеукраїнська асоціація аритмологів України»  
ГО «Всеукраїнська асоціація фахівців з невідкладної кардіології»

---

**Невідкладна медична  
допомога хворим, що отримують  
прямі пероральні антикоагулянти:  
мультидисциплінарний  
експертний консенсус**

---

**Автори:**

**Коваленко В.М.**, академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ, Президент Асоціації кардіологів України

**Сичов О.С.**, д.м.н., професор, керівник відділу аритмій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Голова Асоціації аритмологів України

**Коваль О.А.**, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Дніпропетровської медичної академії

**Пархоменко О.М.**, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Голова Української асоціації невідкладної кардіології

**Целуйко В.Й.**, д.м.н., професор, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти

**Московко С.П.**, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології Вінницького НМУ, завідувач інсультного центру м. Вінниця, Національний координатор ініціативи Angels в Україні

**Голобородько Б.І.**, к.м.н., заступник головного лікаря з кардіології Одеської міської клінічної лікарні № 3 імені проф. Л.Й. Алейнікової

**Романова О.М.**, к.м.н., старший науковий співробітник відділу аритмій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**Іркін О.І.**, д.м.н., провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**Мороз В.В.**, к.м.н., керівник відділення невідкладної судинної нейрохірургії з рентгеноопераційною ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України»

**Лоскутов О.А.**, д.м.н., професор завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

## ЗМІСТ

Фармакологічні характеристики та сучасні показання до застосування ПрОАК.....	4
Вплив ПрОАК на показники коагуляції.....	5
<i>Прямий інгібітор тромбіну (дабігатран).....</i>	5
<i>Прямі інгібітори фактора Ха (ривароксабан, апіксабан та едоксабан).....</i>	7
Інформація, необхідна для надання невідкладної медичної допомоги пацієнтам, які отримують ПрОАК.....	7
Терапія, спрямована на зменшення експозиції препарату .....	9
<i>Активоване вугілля .....</i>	9
<i>Гемодіаліз .....</i>	10
Варіанти лікування для скасування ефекту ПрОАК .....	10
<i>Неспецифічні прогемостатичні засоби .....</i>	11
<i>Свіжозаморожена плазма.....</i>	11
<i>Неактивовані концентрати протромбінового комплексу.....</i>	11
<i>Активованій КПК.....</i>	12
<i>Рекомбінантний активований фактор VII.....</i>	12
<i>Антифібринолітики .....</i>	13
Препарати зворотної дії (ПЗД).....	14
<i>Ідаруцизумаб .....</i>	14
<i>Андексанет альфа .....</i>	16
<i>Сірапарантаг .....</i>	16
Контроль кровотеч у пацієнтів, які отримують ПрОАК .....	18
Ведення пацієнтів, які отримують ПрОАК, котрі потребують невідкладної хірургічної або інвазивної процедури.....	21
Припинення дії ПрОАК і використання препаратів зворотної дії у випадках розвитку ГКС.....	22
Припинення дії ПрОАК і використання препаратів зворотної дії у випадках ревазуляризації хворого з ХІХС.....	22
Інвазивні процедури в неврології. Ішемічний інсульт у хворих, що приймають ПрОАК, та алгоритм надання допомоги .....	24
Список літератури.....	26

Прямі пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (ПрОАК), також відомі як прямі пероральні антикоагулянти, розроблені як прямі та специфічні інгібіторів окремих активованих факторів коагуляції<sup>1,2</sup>. Два класи засобів, що інгібують тромбін – (дабігатран) та фактор Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан), були рекомендовані для використання за декількома клінічними показаннями. Хоча ПрОАК мають сприятливе співвідношення користь-ризик порівняно з варфарином, як і інші антикоагулянти, вони асоціюються з ризиком кровотеч. Крім цього, пацієнтам, які потребують хірургічної втручання чи інших процедур, може знадобитися переривання лікування.

Мета цього консенсусу, підготовленого міждисциплінарною групою фахівців, – оновлення стратегії лікування пацієнтів, які отримують ПрОАК і зазнають кровотечі або потребують термінового втручання.

## **ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ**

### **Фармакологічні характеристики та сучасні показання до застосування ПрОАК**

ПрОАК мають декілька переваг перед антагоністами вітаміну К: більш швидкий початок та 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<sup>2</sup>. Значення періоду напіввиведення у пацієнтів з нормальною функцією нирок такі: 1417 год (дабігатран), 711 год (ривароксабан), 814 год (апіксабан) та 511 год (едоксабан)<sup>2</sup>. Приблизно 80 %, 50 %, 33 % і 27 % дабігатрану, едоксабану, ривароксабану та апіксабану відповідно виводяться нирками у незміненому вигляді<sup>2</sup>.

Прямий інгібітор тромбіну дабігатран та прямі інгібітори фактора Ха ривароксабан, 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), для ривароксабану

та дабігатрану після планового або ургентного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) та хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) на тлі НКФП, а також лікування та вторинна профілактика симптоматичного венозного тромбозу.

### **Вплив ПрОАК на показники коагуляції**

Неспецифічні показники коагуляції включають протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (аЧТЧ). Специфічні аналізи надають інформацію про вплив антикоагулянтів на окремі фактори коагуляції. Вплив ПрОАК на основні тести, що їх використовують у широкій клінічній практиці, на показники коагуляції наведено у *таблиці 1*<sup>4</sup>.

#### ***Прямий інгібітор тромбіну (дабігатран)***

ПЧ та міжнародне нормалізоване відношення не є відповідними показниками для оцінки антикоагулянтного ефекту дабігатрану<sup>5</sup>. аЧТЧ може бути корисним інструментом для виявлення наявності препарату (якщо виключені інші причини підвищення аЧТЧ), але він не може застосовуватися для кількісного вимірювання антикоагулянтного ефекту дабігатрану, особливо у високих рівнях в плазмі<sup>5</sup>.

Нормальний аЧТЧ не завжди виключає наявність клінічно значущих рівнів дабігатрану, особливо за умови використання відносно нечутливого реагенту<sup>6,7</sup>. З іншого боку, виявлення підвищеного аЧТЧ за умов розвитку кровотечі на тлі встановленого прийому дабігатрану є фактом на користь розгляду негайного припинення дії препарату. Тромбіновий час (ТЧ) є корисним інструментом для виявлення мінімальних рівнів дабігатрану, при цьому нормальний ТЧ виключає присутність клінічно значущих рівнів дабігатрану<sup>6</sup>. Розведений тромбіновий час (рТЧ), який вимірюють із використанням калібраторів для дабігатрану, підходить для визначення антикоагулянтної активності та розрахунку плазмових рівнів дабігатрану вище нижньої межі визначення (30–45 нг/мл)<sup>6,10,11</sup>. Евкариновий час згортання (ЕЧЗ) та хромогенний аналіз евкарину щільно та лінійно корелюють з рівнями дабігатрану в плазмі, навіть дуже низькими<sup>5,11</sup>. Однак за-

Таблиця 1

**Вплив прямих пероральних антикоагулянтів на показники коагуляції  
(адаптовано за матеріалами Siegal та Cuker<sup>4)</sup>)**

	ПЧ	аЧТЧ	ТТ	рТЧ	ЕЧЗ*	Антифактор Ха-активність
Дабігатран	↑ або залишається незмінним (низька чутливість, варіюється залежно від реагенту)	↑ (варіюється залежно від реагенту)	↑	↑ (переважний тест)	↑	↑ (переважний тест)
Ривароксабан	↑ або залишається незмінним (не чутливий у низьких рівнях, варіюється залежно від реагенту)	↑ або залишається незмінним (менш чутливий, ніж ПЧ)	—	—	—	↑ (переважний тест)
Апіксабан	↑ або залишається незмінним (обмежена чутливість, може варіюватися залежно від реагенту)	↑ або залишається незмінним (обмежена чутливість, може варіюватися залежно від реагенту)	—	—	—	↑ (переважний тест)
Едоксабан	↑ (може варіюватися залежно від реагенту)	↑ (може варіюватися залежно від реагенту)	—	—	—	↑ (переважний тест)

аЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час; ЧУЗ – час утворення згустку; ЧЗК – час згортання крові; рТЧ – розведений тромбіновий час; ЕЧЗ – евкариновий час згортання; К – коагуляція; ПЧ – протромбіновий час; ТЧ – тромбіновий час.

\* за наявності можливості визначення, може бути замінений переважним тестом рТЧ.

стосування цих методів утруднене через відсутність стандартизації та обмежений доступ до них <sup>12</sup>. Очікується, що розробка промислових наборів для аналізу покращить доступ до таких тестів та полегшить їхнє використання.

***Прямі інгібітори фактора Ха  
(ривароксабан, апіксабан та едоксабан)***

Зазвичай ПЧ зростає у відповідь на застосування інгібітора фактора Ха, але для едоксабану і ривароксабану його чутливість набагато вища, ніж для апіксабану <sup>13, 14</sup>. Великі коливання спостерігаються залежно від тромбoplastинового реагенту, що використовується, а нормальний ПЧ не виключає присутність препаратів у клінічно значущих рівнях. Хоча аЧТЧ може збільшитися за наявності прямих інгібіторів фактора Ха, його чутливість недостатня для виключення присутності клінічно значущих рівнів препаратів <sup>7, 14</sup>. Визначення антифактор Ха-активності є переважним тестом для всіх прямих інгібіторів фактора Ха. Проте цей тест не завжди доступний у лабораторіях і його потрібно калібрувати спеціально для цих препаратів <sup>15</sup>.

**Інформація, необхідна для надання невідкладної медичної допомоги пацієнтам, які отримують ПрОАК**

Потрібно розуміти, що при виконанні оперативних втручань у пацієнтів, які перебувають на терапії ПрОАК, ступінь геморагічного ризику/ризiku кровотеч буде залежати як від характеру виконуваної процедури, так і від часу прийому останньої дози антикоагулянту і стану фільтраційної функції нирок.

Коли відомо або є підозра, що пацієнт, котрий потребує невідкладної медичної допомоги, отримує якийсь ПроАК, необхідно зібрати детальний медичний анамнез, щоб виявити, який саме ПрОАК використовується і яка доза, а також коли була прийнята остання доза (тобто, чи перебувають рівні препарату до чи після досягнення піку) <sup>3</sup>. Також важливо визначити супутні захворювання та супутні лікарські засоби, асоційовані з підвищеним ризиком кровотеч. Оскільки на період напіввиведення ПрОАК впливає функція нирок і пацієнти з нирковою недостатністю мають вищий ризик кровотечі через порушення ниркового виведення, вимірю-

вання кліренсу креатиніну має важливе значення для розрахунку часу, необхідного для відновлення гемостазу після припинення застосування ПрОАК. Вимірювання антикоагулянтного ефекту ПрОАК також може бути корисним при наданні екстреної медичної допомоги (таблиця 2).

### **Терапія, спрямована на зменшення експозиції препарату**

Терапія, спрямована на зменшення експозиції препарату, включає заходи, метою яких є зменшення абсорбції препарату та його виведення 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<sup>5</sup>, а дослідження у здорових добровольців показали, що прийом активованого вугілля в період до 6 год після однократної дози апіксабану 20 мг зменшив експозицію апіксабану і сприяв виведенню препарату<sup>36</sup>. Застосування активованого вугілля для зменшення абсорбції можна розглянути у випадку недавнього передозування будь-яким ПрОАК, дотримуючись стандартної схеми 30–50 г для дорослих<sup>3</sup>. Слід враховувати протипоказання та побічні ефекти вугілля.

#### **Гемодіаліз**

Через відносно незначне зв'язування з білками плазми (~ 35 %) дабігатран також може бути виведений з кровообігу шляхом діалізу. У пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок 50–60 % активного дабігатрану виводилось через 4 години гемодіалізу<sup>37</sup>. Вважається, що гемо(діа)фільтрація є ефективною у виведенні дабігатрану після застосування протягом більше 4 годин. 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 виведення дабігатрану шляхом замісної ниркової терапії, ускладнення, асоційовані з екстракорпоральним кровообігом та антикоагуляцією в критичній



Таблиця 2

**Терміни після прийому останньої дози ПрОАК, рекомендовані для виконання оперативних втручань у пацієнтів з помірним та високим ризиком кровотеч [EHRA, 2018] <sup>8</sup>**

Кліренс креатиніну* (мл/хв)	Строки відміни перед операцією, год	
	Помірний ризик кровотечі**	Високий ризик кровотечі**
<b>Дабігатран</b>		
> 80	≥ 24	≥ 48
50–79	≥ 36	≥ 72
30–49	≥ 48	≥ 96
15–29	Протипоказаний	Протипоказаний
<b>Апіксабан, ривароксабан</b>		
> 80	≥ 24	≥ 48
50–79	≥ 24	≥ 48
30–49	≥ 24	≥ 48
15–29	≥ 36	≥ 48
Не потрібний бріджинг на НМГ/НФГ		
<i>Відновити прийом стандартної/повної дози ПрОАК &gt; 24 х год після втручання із низьким ризиком кровотечі та 48 (–72) х год після втручання в осіб з високим ризиком кровотечі</i>		
<i>Пацієнти, що проходять плановане втручання, повинні отримати письмове підтвердження із зазначенням передбачуваної дати та часу їх втручання, і дати та час останнього прийому ПрОАК (та будь-якого іншого препарату)</i>		

\* за формулою Кокрофта-Голта.

\*\* див. таблицю 3.

ситуації тяжких або масивних кровотеч, а також потребу в ресурсах інтенсивної терапії.

Оскільки інгібітори фактора Ха значною мірою зв'язуються з білками, малоімовірно, що вони будуть виведені шляхом гемодіалізу <sup>17</sup>. У пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок, які отримують

Таблиця 3

**Класифікація інвазивних процедур/втручань залежно від величини асоційованого з ними геморагічного ризику<sup>6, 7, 9</sup>**

Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
Малі стоматологічні втручання; малі дерматологічні втручання; офтальмологічні втручання; абсцесів м'яких тканин; ендоскопічні втручання без біопсії	Абляція при суправентрикулярній тахікардії; імплантація внутрішньосерцевих пристроїв; ендоскопічні втручання з біопсією; біопсія передміхурової залози або сечового міхура	Серцево-судинні та торакальні втручання; абдомінальна хірургія та хірургія порожнини таза; нейрохірургічні втручання, спінальна/епідуральна анестезія, люмбальна пункція; біопсія печінки/нирки; урологічні втручання, в т. ч. дистанційна літотрипсія; великі хірургічні втручання зі значним ушкодженням тканин (реконструктивна пластична хірургія, хірургія злоякісних новоутворень, великі ортопедичні втручання); складні лівобічні абляції (ізоляція легеневих вен та ін.)

едоксабан, гемодіаліз призвів до незначного зменшення рівнів препарату, що вказує на те, що гемодіаліз не є ефективним варіантом виведення едоксабану з крові<sup>38</sup>.

### **Варіанти лікування для скасування ефекту ПрОАК**

Варіанти лікування для скасування антикоагулянтного ефекту ПрОАК 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 ПрОАК та антикоагулянти на основі гепарину (сірапарантаг). Для використання в Україні зареєстровано тільки ідаруцизумаб.

#### **Неспецифічні прогемостатичні засоби**

Ефективність та безпека неспецифічних прогемостатичних засобів у відновленні гемостазу у пацієнтів, які отримують ПрОАК, 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<sup>16</sup>.

#### *Свіжозаморожена плазма*

Свіжозаморожену плазму (СЗП) отримують шляхом заморожування плазми, яку видаляють з донацій цільної крові або збирають за допомогою аферезу. Переливання СЗП асоціюється з ризиками, включаючи перевантаження кровообігу, що має значення для кардіологічних хворих з недостатністю кровообігу, гострим ішемічним ураженням міокарда лівого шлуночка, алергічними реакціям, гострим пошкодженням легень, пов'язаним з переливанням, та потенціалом передачі інфекцій, що передаються через кров<sup>17</sup>. Через імовірну необхідність використання великих об'ємів для подолання інгібування тромбіну або фактора Ха СЗП не рекомендується для швидкого скасування антикоагулянтного ефекту ПрОАК<sup>18, 19</sup>, але залишається одним з ефективних та доступних препаратів в Україні.

#### *Неактивовані концентрати протромбінового комплексу*

Концентрати протромбінового комплексу (КПК) – це високоочищені концентрати вітамін К-залежних факторів коагуляції, які отримують з об'єднаної нормальної плазми<sup>20</sup>. 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<sup>21</sup>. КПК можна вводити швидко без проведення перехресної проби, до того ж вони не пов'язані з ризиком перевантаження кровообігу та гострого пошкодження легень<sup>20, 22</sup>. КПК асоціюються з низьким (1,4 %) ризиком тромбоемболічних небажаних явищ, який, тим не менш, слід брати до уваги<sup>52</sup>, особливо у хворих з атеросклерозом та його тромботичними ускладненнями (ішемічний інсульт/ТІА, ГКС, ІМ гострий, або в анамнезі).

Нещодавно докази ефективності КПК у відновленні гемостазу у пацієнтів, які отримують ПрОАК, були переглянуті<sup>23, 24</sup>. Доклінічні дослідження та випробування у здорових добровольців вказують на те, що неактивовані КПК можуть бути корисними в таких ситуаціях, про-

те ефективність різних КПК варіює, а кореляція між ефектами КПК на гемостаз та їх впливом на показники коагуляції відсутня.

Можливість застосування неактивованих КПК можна розглянути в клінічних ситуаціях, які потребують швидкого скасування ефекту ПрОАК<sup>18, 24</sup> та до яких немає зареєстрованого препарату зворотної дії. Через брак клінічних даних наразі немає консенсусу стосовно дозування КПК. Була запропонована клінічна доза 50 МО/кг з подальшим призначенням додаткової дози 25 МО/кг (за клінічними показаннями)<sup>3</sup>. 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<sup>27</sup>.

#### *Активованій КПК*

Активованій КПК (аКПК) або інгібітор фактора VIII, препарат шунтуючої дії (ФЕЙБА виробництва компанії «Бакстер», Дірфілд, штат Іллінойс, США) був розроблений як прогемостатичний засіб для контролю стану пацієнтів з гемофілією та як інгібітор для факторів коагуляції VIII чи IX<sup>17</sup>. аКПК – поверхнево-активованій КПК, який містить невеликі кількості FXa, FXa та тромбіну і великі кількості FVIIa. Для інактивації вірусів, що передаються через кров, використовується процедура термічної обробки парю<sup>25</sup>. Оцінки, зроблені в період фармаконагляду, вказують на те, що частота виникнення тромбоемболічних явищ після застосування ФЕЙБИ у пацієнтів з гемофілією дуже низька<sup>26</sup>. Тим не менш профіль безпеки ФЕЙБИ у пацієнтів без гемофілії з факторами ризику тромбозу невідомий. 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 активований фактор VII*

Рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa, 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<sup>27</sup>. Клінічні випробування та дані постреєстраційного застосування вказують на те, що частота тромбоемболічних явищ після використання rFVIIa за затвердженими показаннями

була низькою <sup>28</sup>. Але в рандомізованих контрольованих випробуваннях, які оцінювали використання rFVIIa за межами зареєстрованих показань, ризик артеріального тромбозу значно збільшився порівняно з плацебо (5,5 % проти 3,2 %) <sup>29</sup>, на що треба звернути особливу увагу в разі використання у численних хворих з попередніми атеротромботичними ускладненнями. На тваринних моделях rFVIIa покращив деякі показники гемостазу, але не зміг знизити втрату крові після застосування дабігатрану або ривароксабану <sup>30, 31</sup>. В клітинній моделі гемостазу rFVIIa покращив показники утворення тромбіну в присутності терапевтичних, а не субтерапевтичних рівнів дабігатрану <sup>32</sup>. Враховуючи потужний поштовх до утворення тромбіну, індукований rFVIIa, і наявний протромботичний стан, rFVIIa 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 препарати зменшують кровотечу та потребу в переливанні в періопераційний період <sup>33</sup>. У великому рандомізованому випробуванні транексамова кислота зменшила смертність у травматологічних пацієнтів з кровотечею <sup>34</sup>. Наразі немає клінічних даних, що обґрунтовують використання антифібринолітиків для покращення гемостазу у пацієнтів, які отримують ПрОАК, однак, вони можуть застосовуватися як ад'ювантна терапія у пацієнтів з ПрОАК-асоційованою кровотечею <sup>3, 35</sup>. Антифібринолітики не мають використовуватися у пацієнтів з попередніми гострими коронарними синдромами або церебральними ішемічними явищами через ризик виникнення вторинних тромбоемболічних явищ.

### **Препарати зворотної дії (ПЗД)**

Сьогодні успішно пройшов багатоцентрові клінічні дослідження, має дозвіл на клінічне використання та доступний в Україні препарат ідаруцизумаб, Fab фрагмент гуманізованого мишачого моно-

клонального антитіла, спрямований спеціально на дабігатран (спорідненість до тромбіну в 300 разів вища за дабігатран). Проїшов клінічні дослідження та нещодавно затверджений FDA андексанет альфа, рекомбінантний модифікований рецептор-пастка фактор Ха, який зв'язується з інгібіторами фактора Ха, але не є зареєстрованим в Україні, і сірапарантаг, невелика молекула, яка зв'язується з фактором Ха і інгібіторами тромбіну та антикоагулянтами на основі гепарину через взаємодію між зарядами <sup>39</sup>, також недоступний в Україні.

### **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 <sup>40</sup>. У здорових добровольців застосування лише ідаруцизумабу у вигляді годинної або 5-хвилинної інфузії було безпечним і добре переносилось та не мало впливу на показники згортання крові <sup>41,42</sup>. 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 <sup>43</sup>. 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 (4564 років) або літнього віку (6580 років), а також у пацієнтів з легким чи помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну от 60 до <90 та від 30 до <60 мл/хв <sup>1</sup> відповідно) <sup>44</sup>. Ефективна антикоагуляція під впливом дабігатрану може бути відновлена через 24 години після застосування ідаруцизумабу <sup>45</sup>.

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 (RE-VERSE AD™)», глобальному проспективному когортному дослідженні фази 3<sup>46</sup>. 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<sup>47</sup>. 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* та на *рисунок 1* (*The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal (2018) 00, 1–64*)<sup>8</sup>.

### **Андексанет альфа**

Андексанет альфа (AndexHa® виробництва компанії «Портола Фармасьютікалз», Південний Сан-Франциско, штат Каліфорнія, США) являє собою модифікований людський рекомбінантний фак-

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 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 клінічно стабільний і був досягнутий належний гемостаз Відсутність антитромботичної терапії піддає пацієнтів ризику 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 як допоміжну речовину. 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 подальших 24 годин



Аналіз на білки в сечі	В/в введення ідаруцизумабу викликає тимчасову протеїнурію як фізіологічну реакцію на перевантаження 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 плазмозамісними засобами, концентратами факторів коагуляції (активованими та неактивованими концентратами протромбінового комплексу, рекомбінантним фактором VIIa) або антикоагулянтами, окрім дабігатрану етексилату

тор Ха, який є каталітично неактивним, але зберігає високоафінне зв'язування з прямими інгібіторами фактора Ха та комплексами гепарин-антитромбін III <sup>48</sup>. Безпеку та ефективність андексанету альфа у скасуванні антикоагулянтних ефектів апіксабану та ривароксабану 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 Anti-coagulant Effects of fXA Inhibitors (ANNEXA)» <sup>49</sup> та «Проспективне відкрите дослідження ANNEXA-4» <sup>50</sup>, що в одній групі оцінювало ефективність та безпеку андексанету альфа у пацієнтів з гострою великою кровотечею, асоційованою з інгібітором фактора Ха. Андексанет альфа швидко скасував антикоагулянтний ефект ривароксабану та апіксабану відповідно, а максимальний ефект був досягнутий впродовж 25 хв після введення болюсної інфузії. Для підтримання скасованого ефекту після введення болюсу була потрібна безперервна інфузія. Антифактор Ха-активність повернулася до рівнів плацебо впродовж 13 год після введення інфузії. В дослідженні ANNEXA не було зареєстровано серйозних або тромботичних явищ. Протягом 30-денного періоду спостереження в дослідженні ANNEXA-4 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 неко-

## Кровотеча під час застосування НОАК/ПроАК

- Виявити, який саме ПроАК використовується і яка доза, а також коли була прийнята остання доза
- Визначити супутні захворювання та супутні лікарські засоби, асоційовані з підвищеним ризиком кровотеч
- Виконати оцінку стану ниркової функції для розрахунку часу, необхідного для відновлення гемостазу після припинення лікування
- Виміряти показники коагуляції для того, щоб встановити ступінь антикоагуляції (за можливості). Рекомендовано на першому етапі обмежитися Нт, Нб, ТЧ, рТЧ, аЧТЧ, кількістю Тц, часом кровотечі, фібриногеном

Незначна кровотеча

Помірна/тяжка кровотеча

Неконтрольована кровотеча, кровотеча, що загрожує втратою органу або життя

Слід розглянути можливість переривання застосування ПроАК

Переривання застосування ПроАК

Прийом активованого вугілля протягом 2-4 годин після останньої дози ПроАК  
У пацієнтів, які отримують дабігатран, слід розглянути можливість скасування ефекту або видалення дабігатрану:

- Ідаруцизумаб
- КПК, аКПК або rFVIIa (якщо немає доступу до ідаруцизумабу)
- Гемодіаліз (якщо немає доступу до ідаруцизумабу)

У пацієнтів, які отримують інгібітори фактора Ха, слід розглянути можливість скасування ефекту:

- КПК, аКПК або rFVII\*

Скасування ефекту або видалення дабігатрану:

- Ідаруцизумаб
- КПК, аКПК або rFVIIa\* (якщо немає доступу до ідаруцизумабу)
- Гемодіаліз (якщо немає доступу до ідаруцизумабу)

У пацієнтів, які отримують інгібітори фактора Ха, слід розглянути можливість скасування ефекту:

- КПК, аКПК або rFVIIa\*

**Рис. 1. Контроль кровотеч у пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (ПроАК) (EHRA 2018 в модифікації).** аКПК – активований концентрат протромбінового комплексу, КПК – концентрат протромбінового комплексу, rFVIIa\* – рекомбінантний активований фактор (небажано у серцево-судинних хворих).

валентної взаємодії з воднем та взаємодії між зарядами, та ефект ПрОАК шляхом нековалентного зв'язування з воднем<sup>51</sup>. У дослідженнях з використанням тромбоеластографії та дослідженнях на тваринних моделях було встановлено, що сірапарантаг скасовує антикоагулянтний ефект всіх ПрОАК. У здорових добровольців однакратна в/в доза сірапарантагу впродовж 3 год після застосування 60 мг едоксabanу зменшила час згортання цільної крові до 10 % вище вихідного рівня через 10 хвилин чи раніше<sup>51</sup>.

### **Контроль кровотеч у пацієнтів, які отримують ПрОАК**

За відсутності високоякісних доказів, отриманих з рандомізованих випробувань для супроводу клінічної практики, поточні рекомендації з контролю кровотеч у пацієнтів, які отримують ПрОАК, базуються на думці фахівців та обмеженому клінічному досвіді (рис. 1). Європейська асоціація серцевого ритму опублікувала практичне керівництво із застосування ПрОАК у пацієнтів з НКФП, оновлене в 2018 році, яке включає розділ, що стосується контролю кровотеч (*The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal (2018) 00, 1–64*).

Стратегія контролю кровотеч у пацієнтів, які отримують ПрОАК, має бути підібрана відповідно до ступеня тяжкості та локалізації крововиливу. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, щоб виявити, який саме ПрОАК 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 ПрОАК.

У пацієнтів з легкою кровотечею достатніми заходами для припинення антикоагулянтного ефекту можуть бути припинення вживання ліків, 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 за-

стосування допоміжних заходів, таких як інфузійна терапія, переливання еритроцитів, переливання тромбоцитів (контроль часу кровотечі за Duke), антифібринолітики (у хворих без епізодів атеротромбозу) та інвазивні гемостатичні методи (хірургічне та рентгенологічне/ендоваскулярне 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 ПрОАК. Скасування ефекту або видалення ПрОАК 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.

Скасування ефекту ПрОАК рекомендується у випадку неконтрольованої кровотечі, що загрожує втратою органу або життя. 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 препарати для лікування слід використовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. СЗП слід використовувати в якості препарату зворотної дії 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, препарати наразі в Україні не зареєстровані та відсутні.

Важливим є визнання ступеня втрати крові за допомогою життєво важливих ознак і порушень психічного статусу. Класифікація геморагічного шоку, що підтримується Американським коледжем хірургів щодо вдосконаленої системи підтримки життєзабезпечення (ATLS), пов'язує кількість крововтрати з очікуваними фізіологічними реакціями у здорового пацієнта масою 70 кг. Оскільки загальний об-

Таблиця 5

**Визначення ступеня втрати крові**

	<b>Клас I</b>	<b>Клас II</b>	<b>Клас III</b>	<b>Клас IV</b>
Крововтрата (мл)	до 750 мл	750–1500 мл	1500–2000 мл	> 2000 мл
Крововтрата (% ОЦК)	до 15%	15 – 30%	30 – 40%	> 40%
Частота пульсу (уд в хв)	< 100	100–120	120–140	>140
Артеріальний тиск систолічний	Норма	Норма	Зменшено	Зменшено
Наявність периферичного пульсу	Прощупується на a. radialis	Прощупується на a. radialis	Не прощупується на a. radialis	Відчуття пульсації на сонних артеріях +/-
Частота дихання	14–20	20–30	30–40	> 35
Темп діурезу (мл/год)	> 30	20–30	5–15	мізерно малий
Стан ЦНС / ментальності	Легка тривожність	Помірна тривожність	Тривога, сплутаність	Сплутана, апатія
Капілярне заповнення нігтьового ложа	< 2 с	> 2 с	> 3 с	> 3 с

сяг циркулюючої крові становить приблизно 7 % від загальної маси тіла, це становить приблизно п'ять літрів у середньому 70 кг пацієнта чоловічої статі.

Знову ж таки, вищезгадане окреслено для здорової особи на 70 кг. При оцінці пацієнтів необхідно враховувати клінічні фактори. Наприклад, літні пацієнти, які приймають бета-блокатори, можуть змінювати фізіологічну відповідь пацієнта на зменшення об'єму крові, пригнічуючи механізм збільшення частоти серцевих скорочень. В якості іншого, пацієнти з вихідною гіпертензією можуть бути функціонально гіпотензивними з систолічним артеріальним тиском 110 мм рт. ст.

## **Ведення пацієнтів, які отримують ПрОАК, 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 (рис. 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. У випробуванні RE-LY 2 % учасників випробування перенесли невідкладну хірургічну або інвазивну процедуру. 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. Класифікація хірургічних втручань за обсягом та ризиком кровотечі наведена в таблиці 3.

Якщо процедура не може бути відкладена і статус коагуляції пацієнта вказує на високий ризик кровотечі, перед процедурою слід розглянути скасування ефекту ПрОАК. 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 СЗП, КПК (або аКПК чи rFVIIa). 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.

### **Припинення дії ПрОАК і використання препаратів зворотної дії (ПЗД) у випадках розвитку ГКС**

Виникнення ГКС на фоні прийому ПрОАК не є підставою для припинення їх дії введенням ПЗД, якщо немає інших показань. У хворих зі STEMI рекомендовано уникати тромболітичної терапії і скеровувати всіх хворих до центрів проведення ПЧКВ.

Під час ПЧКВ, а також антикоагулянтної терапії іншим категоріям хворих з ГКС рекомендовано припинення прийому ПрОАК та перехід

### Невідкладна хірургічна операція/процедура під час застосування ПрОАК

- Виявити, який саме ПрОАК використовується і яка доза, а також коли була прийнята остання доза
- Визначити супутні захворювання та супутні лікарські засоби, асоційовані з підвищеним ризиком кровотеч
- Виконати оцінку стану ниркової функції для розрахунку часу, необхідного для відновлення гемостазу після припинення лікування
- Виміряти показники коагуляції для того, щоб встановити ступінь антикоагуляції (за можливості)

Низький ризик кровотечі	Середній ризик кровотечі	Високий ризик кровотечі
<p>Слід зважити можливість переривання застосування ПрОАК (за відсутності можливості переривання процедури необхідно виконувати, коли препарат має мінімальну концентрацію перед застосуванням чергової дози)</p> <p>Загальні заходи для мінімізації втрати крові</p>	<p>Переривання застосування ПрОАК</p> <p>За можливості слід відкласти хірургічне втручання</p> <p>Прийом активованого вугілля протягом 2-4 годин після останньої дози ПрОАК</p> <p>Загальні заходи для мінімізації втрати крові</p> <p>У випадку надмірної кровотечі у пацієнтів, які отримують дабігатран:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ідаруцизумаб</li> <li>• КПК, аКПК або rFVIIa (якщо немає доступу до ідаруцизумабу)</li> </ul> <p>У випадку надмірної кровотечі у пацієнтів, які отримують інгібітори фактора Ха:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• КПК, аКПК або rFVIIa</li> </ul>	<p>Переривання застосування ПрОАК</p> <p>За можливості слід відкласти хірургічне втручання</p> <p>Прийом активованого вугілля протягом 2-4 годин після останньої дози ПрОАК</p> <p>Профілактичне скасування ефекту або видалення дабігатрану:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ідаруцизумаб</li> <li>• КПК, аКПК або rFVIIa* (якщо немає доступу до ідаруцизумабу)</li> <li>• Гемодіаліз (якщо немає доступу до ідаруцизумабу)</li> <li>• Використання СЗП**</li> </ul> <p>Профілактичне скасування ефекту інгібітору фактора Ха:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• КПК, аКПК або rFVIIa*</li> </ul> <p>Використання СЗП**</p>

**Рис. 2. Ведення пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К, котрі потребують невідкладної хірургічної або інвазивної процедури.** аКПК – активований концентрат протромбінового комплексу, КПК – концентрат протромбінового комплексу.

\* rFVIIa – рекомбінантний активований фактор (не бажано у серцево-судинних хворих). \*\* за умови реєстрації в Україні.

на прями АК (НФГ) з урахуванням часу від останнього прийому препарату, функції нирок, значення ТЧ, аЧТЧ, рівня геморагічного ризику (HAS-BLED >3), доповнення терапії прийомом інгібіторів протонної помпи (ІПП). В якості супутньої антитромбоцитарної терапії P2Y<sub>12</sub> інгібітором препаратом вибору є клопідогрель (окрім випадків доведеного попереднього тромбозу стенту на тлі прийому клопідогрелю, або резистентності до препарату), але без навантажувальної дози на догоспітальному етапі. Відновлення терапії ПрОАК в повному обсязі можливо на наступну добу після неускладненої ЧКВ після закінчення прийому прямих АК, після закінчення антикоагулянтної терапії прямими АК (5–8 діб на розсуд лікаря) у інших категорій хворих з ГКС.

### **Припинення дії ПрОАК і використання препаратів зворотної дії (ПЗД) у випадках реваскуляризації хворого з ХІХС**

Ведення пацієнта аналогічно хворому з ГКС, планового введення ПЗД не потрібно. Початок терапії прямими АК для проведення ЧКВ збігається з часом наступної дози ПрОАК, відновлення терапії ПрОАК відбувається за добу після ЧКВ, або після закінчення терапії прямими АК, якщо на розсуд лікаря вона була подовжена.

### **Інвазивні процедури в неврології. Ішемічний інсульт у хворих, що приймають ПрОАК, та алгоритм надання допомоги**

Невідкладні втручання у випадку гострого ішемічного інсульту передбачають застосування (у послідовності) системного тромболізу та механічної ендovasкулярної тромбекстракції. Ключовими моментами для прийняття рішення про проведення тромболітичної терапії є час від початку симптомів («вікно терапевтичних можливостей» – до 4,5 годин), відсутність суттєвих знахідок при нейровізуалізації (комп'ютерна томографія) і відсутність ознак внутрішньочерепного крововиливу (!), оцінка важкості інсульту (в т.ч. – в сенсі інвалідизуючого характеру симптомів – афазії), стан загального функціонування безпосередньо перед інсультом тощо. Процедура не може бути відкладена за будь-яких обставин, тому що кожна



втрачена хвилина означає незворотну втрату мозкової речовини. У разі розвитку ішемічного інсульту у пацієнта, що приймає антикоагулянти (з приводу миготливої аритмії, зазвичай), найбільш вірогідно – тромбоемболічного (кардіоемболічного), вирішальну роль відіграють параметри коагуляції – при показнику МНВ, вище 1,7 (у разі прийому варфарину), застосування тромболітичної терапії вважається небезпечним з огляду на ризик мозкової чи поза-мозкової кровотечі. В більшості випадків, сам факт розвитку інсульту на тлі прийому антикоагулянтів означає їх неадекватний ефект (порушення комплаєнсу прийому, метаболічні обставини тощо) і це вважається аргументом на користь застосування процедури, особливо коли симптоми наявного інсульту є прогностично дуже негативними (афазії, неглект), а сама загальна важкість ураження є помірною (за оцінками шкали NIHSS < 12–15 балів).

У разі виникнення інсульту в пацієнта, що приймає препарати ПрОАК, рішення приймається з урахуванням часу останнього прийому препарату, розрахункової фармакокінетики та ризику геморагічної трансформації чи поза-мозкових геморагічних ускладнень при застосуванні тромболітичної терапії. Ургентна ситуація з дабігатраном прогностично більш сприятлива, завдяки можливості швидкого реверсу антикоагулянтного ефекту при застосуванні ідаруцизумабу.

Обмежена, вибрана за певними критеріями група хворих з тромбозом/емболією великих мозкових судин може піддаватись процедурі механічної тромбекстракції за допомогою внутрішньосудинних девайсів. Оскільки процедура відбувається в межах «вікна терапевтичних можливостей» до 6 годин (в окремих випадках – 6–24 години), ризики геморагічних ускладнень є достовірно меншими, навіть у хворих на фоні прийому непрямих антикоагулянтів (ПрОАК зокрема). Їх застосування мало обмежує прийняття рішення.

## Список літератури

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: 1154e6.
2. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1056e65.
3. Heidbuchel 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: 1467e507.
4. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 391e8.
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: 1116e27.
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.
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: 1128e39.
8. Ссылка EHRA Jan Steffel J, Peter Verhamme, Tatjana S. Potpara, Pierre Albaladejo, Matthias Antz, Lien Desteghe, Karl Georg Haesusler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling, Nigel Rowell, Peter Sinnaeve, Ronan Collins, A. John Camm, and Hein Heidbuchel. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–64.
9. W. Eikelboom, S. Kozek-Langenecker, A. Exadaktylos, A. Batorova, Z. Boda, F. Christory, I. Gornik, G. Kekstas, A. Kher, R. Komadina, O. Koval, G. Mitic, T. Novikova, E. Pazvanska, S. Ratobilska, J. Sutt, A. Winder та D. Zateyshchikov. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia*, 120 (4): 645e656 (2018).
10. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 138e43.
11. 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: 1636e46.
12. 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: 985e97
13. Dale BJ, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J, Weitz JI, 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: 1810e5
14. 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: 241e7
15. Samama MM, Meddahi S, Samama CM. Pharmacology and laboratory testing of the oral Xa inhibitors. *Clin Lab Med* 2014; 34: 503e17.
16. Siegal DM, Cuker A. Reversal of target-specific oral anticoagulants. *Drug Discov Today* 2014; 19: 1465e70
17. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014; 123: 1152e8
18. Fries D, Giurea A, Gutl M, et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement.

Wien Klin Wochenschr 2013; 125: 721e9

19. Kaatz S, Crowther M. Reversal of target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 195e202
20. Grottke O, Levy JH. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology* 2015; 122: 923e31
21. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 784e9.
22. Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol* 2012; 87: 898e902
23. 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: 429e38.
24. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014; 111: 189e98.
25. 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.
26. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1478e85.
27. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83e90.
28. 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: 44e51
29. 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): S34e41
30. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; 363: 1791e800
31. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011; 42: 3594e9
32. 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: 4228e33
33. 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: 353e62
34. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, CD001886
35. 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: 23e32
36. 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
37. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 147e54
38. Khadzhyonov 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: 596e605
39. Parasrampuria 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: 719e27
40. Costin J, Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S. Reversal agents in development for the new oral anticoagulants. *Postgrad Med* 2014; 126: 19e24

40. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554e62
41. 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: 943e51
42. 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: 269e76
43. 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 1 trial. *Lancet* 2015; 386: 680e90
44. 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: 41e54
45. 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: 1654e6
46. Pollack Jr CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal: full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431e41
47. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015; 132: 2412e22
48. 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: 446e51
49. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413e24
50. 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
51. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141e2
52. 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: 429e38