

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИДОТЫ К НОВЫМ ПЕРОРАЛЬНЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ

О.О. ШАХМАТОВА, к.м.н., НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Профиль безопасности у новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) лучше, чем у варфарина. Однако риск больших (в т. ч. жизнеугрожающих) кровотечений составляет не менее 2,3—3,1% в год. В настоящее время на разных этапах изучения и клинического внедрения находятся три специфических антидота к НОАК. Идаруцизумаб представляет собой моноклональное антитело, немедленно и необратимо связывающее дабигатран. Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную модифицированную молекулу Ха-фактора, который связывает и блокирует действие пероральных и парентеральных ингибиторов Ха-фактора (ривароксабана, апиксабана, эдоксабана, фондапаринукса, гепаринов). В настоящее время уже проходит исследование 3b фазы с участием андексанета, в конце 2016 г. — начале 2017 г. ожидается разрешение его применения в клинической практике. Цирапарантаг представляет собой малую молекулу, нековалентно связывающуюся как с ингибиторами Ха-фактора, так и с дабигатраном (т. е. являющуюся универсальным антидотом). На данном этапе опубликованы многообещающие результаты исследования 1 фазы с участием арипазина. В статье рассмотрены практические аспекты применения антидотов, тактика лечения жизнеугрожающих кровотечений на фоне лечения НОАК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антидот, кровотечение, новые антикоагулянты, праксабанд, идаруцизумаб, андексанет, аннекса, цирапарантаг, арипазин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан

В течение последних шести лет на фармацевтический рынок вышли четыре препарата, существенно изменившие представление о постоянной антикоагулянтной терапии. Новые антикоагулянты (НОАК) (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) значительно проще в использовании, поскольку не требуют титрации дозы и рутинного лабораторного контроля, значительно меньше взаимодействуют с другими лекарствами, продуктами питания, алкоголем [1]. У пациентов с неклапанной фибрилляцией пред-

сердий (ФП) и венозной тромбоэмболией данные препараты как минимум сопоставимы по эффективности с варфарином и превосходят его по безопасности (в первую очередь за счет меньшей частоты внутричерепных кровоизлияний) [2].

Традиционно обсуждаемым специалистами узким местом НОАК являлось отсутствие специфических антидотов. Это обстоятельство несколько сдерживало энтузиазм и врачей, и пациентов, зачастую предпочитавших привычный варфарин.

А ТАК ЛИ УЖ НЕОБХОДИМЫ АНТИДОТЫ К НОАК: PRO ET CONTRA

Накопление постмаркетинговых данных об использовании НОАК, а также дополнительный анализ результатов клинических испытаний показали, что даже в отсутствие специфических антидотов исходы больших кровотечений, возникших на фоне лечения НОАК, как минимум не хуже, чем у получающих варфарин пациентов, для которых существует возможность прервать действие антикоагулянта. Так, анализ данных всех основных исследований с участием дабигатрана показал, что в случае развития кровотечений госпитализация происходила в 57% случаев у получавших дабигатран и в 56,5% случаев у получавших варфарин пациентов; смертность через 30 дней от момента развития кровотечения составляла 9,1% у получавших дабигатран и 13% у получавших варфарин (различия недостоверны) [3]. В исследовании ROCKET-AF смерть от всех причин, произошедшая после кровотечения, была зарегистрирована у 20,4% пациентов, получавших ривароксабан, и у 26,1% получавших варфарин (различия также недостоверны) [4].

В качестве фармакологического метода прекращения действия НОАК на сегодня экспертами рекомендуется введение активированного протромбинового комплекса (аРСС), при его неэффективности — активированного рекомбинантного VII фактора (rVIIa) [5, 6]. Хотя клинических исследований эффективности и безопасности лечения кровотечений этими препаратами у пациентов, получающих НОАК, не проводилось, есть сообщения об успешном применении аРСС в клинической практике без развития тромботических осложнений [7]. В исследовании RE-LY 2,2% пациентов с большими кровотечениями на фоне приема дабигатрана получали препараты факторов свертывания (в т. ч. аРСС и VIIa фак-

тор) [3]. В исследовании ROCKET-AF 0,9% пациентов с большими кровотечениями на фоне ривароксабана получали РСС [4]. По данным Дрезденского регистра применения НОАК в условиях реальной клинической практики у пациентов с большими кровотечениями РСС использовались в 18,2% случаев у получающих дабигатран и в 9,1% случаев — у получающих ривароксабан [8, 9].

Тем не менее пероральные антикоагулянты все еще лидируют в списке причин госпитализации и смерти из-за побочного действия лекарственных препаратов [10]. Хотя прием НОАК характеризуется меньшей частотой больших и фатальных кровотечений, этот эффект достигнут за счет практически двукратного снижения частоты внутримозговых кровоизлияний, тогда как частота других больших кровотечений (в т. ч. желудочно-кишечных) сопоставима с таковой при приеме варфарина [11, 12]. Более того, согласно метаанализу Ruff et al. [11] (включившему все четыре основных исследования III фазы у пациентов с ФП), у пациентов, рандомизированных к приему высоких доз НОАК, частота желудочно-кишечных кровотечений выше, чем у принимающих варфарин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p = 0,043$).

Согласно Дрезденскому регистру частота больших кровотечений у принимающих дабигатран пациентов достигает 2,3% в год [8], ривароксабан — 3,1% в год [9]. Абсолютное количество пациентов, получающих НОАК, стремительно растет, расширяются показания к их приему. Проводятся клинические испытания эффективности и безопасности применения НОАК в лечении венозных тромбозов редкой локализации (церебральные вены, вены брюшной полости), поверхностных тромбофлебитов, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, ОКС, цереброваскулярной болезни, у детей, онкологических пациентов. Поэто-

му абсолютное число пациентов с большими кровотечениями на фоне приема НОАК будет со временем только увеличиваться.

Безусловно, НОАК характеризуются благоприятными с точки зрения безопасности терапии особенностями фармакокинетики: широкое терапевтическое окно, предсказуемость эффекта и, самое главное, короткий период полувыведения. Зачастую прекращать действие этих препаратов просто не требуется — достаточно пропустить следующий прием лекарства. Однако в ряде клинических ситуаций, таких как тяжелое или некупируемое кровотечение, серьезная травма, потребность в экстренном хирургическом вмешательстве, передозировка препарата, насущной необходимостью является быстрое, полное и безопасное (без развития тромботических осложнений) прекращение действия НОАК.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА АНТИДОТОВ

В настоящее время разработаны и находятся на разной стадии изучения и внедрения в клиническую практику три антидота к НОАК:

- 1) специфический для дабигатрана препарат идаруцизумаб;
- 2) класс-специфический препарат, прекращающий действие ингибиторов Ха-фактора — андексанет альфа;
- 3) универсальный антидот, связывающий нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярный гепарины (НМГ), а также ингибиторы Па и Ха факторов, — цирапарантаг.

Идаруцизумаб

Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела (Fab), связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином [13]. Анти-

дот взаимодействует и со свободным, и с тромбин-связанным дабигатраном. Также идаруцизумаб необратимо связывает активный метаболит дабигатрана — глюкуронид. Идаруцизумаб не оказывает тромбиноподобного действия, как можно было бы ожидать исходя из его структуры (имеет в составе регион, очень близкий по структуре каталитическому активному центру тромбина). Препарат не связывается с факторами свертывания V, VIII, XIII, фибриногеном, фактором фон Виллебранда, протеином С и протеаз-активируемым рецептором (PAR-1); не влияет на свертывание крови и функцию тромбоцитов [14, 15].

In vitro и *in vivo* идаруцизумаб моментально и необратимо связывает дабигатран в соотношении 1:1 [16]. Использование инфузионных растворов, применяемых в интенсивной терапии кровотечений, не влияет на эффективность антидота (показано на животной модели геморрагического шока) [17].

И сам антидот, и комплекс идаруцизумаб — дабигатран выводятся почками. У пациентов с сохранной почечной функцией время полужизни идаруцизумаба после внутривенного введения составляет 45 мин и, соответственно, возрастает у пациентов с нарушенной почечной функцией [15].

В рамках клинического испытания 1 фазы 110 здоровых добровольцев 18—45 лет получали антидот или плацебо в соотношении 3:1. Испытывались различные режимы дозирования: инфузия в течение 1 ч в дозах от 20 мг до 8 г либо инфузия в течение 5 мин в дозах 1, 2 или 4 г. Каких-либо значимых побочных эффектов выявлено не было [18].

В следующем исследовании 47 здоровых мужчин получали 220 мг дабигатрана 2 р/сут в течение 4 дней, после чего им проводилась инфузия идаруцизумаба или плацебо в соотношении 3:1. Антидот назначался в виде инфузии в течение 5 мин в дозе 1, 2 или 4 г, либо в виде

2 инфузий 5 г + 2,5 г по 5 мин с интервалом в 1 ч. Действие антидота развивалось немедленно и зависело от дозы. Тромбиновое время (разбавленное) (dTT) восстанавливалось на 74% у получивших 1 г препарата, на 98% – у получивших 4 г и на 99% – у получивших инфузию 5 г + 2,5 г. Терапия идаруцизумабом не сопровождалась развитием значимых побочных эффектов [13].

В еще одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 46 добровольцев обоих полов [19]. Здоровые лица получали дабигатран в дозе 220 мг 2 р/сут, добровольцы с начальным и умеренным нарушением функции почек – 150 мг 2 р/сут в течение 4 дней. Идаруцизумаб вводился через 2 ч после последнего приема дабигатрана в дозах 1 г, 2,5 г, 5 г или 2,5 г 2 раза с интервалом в 1 ч в виде инфузии длительностью 5 мин. Для трех последних режимов дозирования было показано, что к моменту прекращения инфузии антидота свободный дабигатран полностью связывался, показатели свертывания нормализовывались. У получивших 1 г идаруцизумаба через 2–4 ч развивалось частичное восстановление антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Введение антидота хорошо переносилось. Назначение дабигатрана через 24 ч после инфузии антидота позволяло достичь полного антикоагулянтного эффекта препарата. Повторное введение идаруцизумаба через 60 дней было полностью эффективно и безопасно.

В настоящее время продолжается проспективное открытое исследование III фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности идаруцизумаба в неотложных ситуациях у пациентов, принимающих дабигатран (REVERS-AD) [20]. Широкие критерии включения охватывают разнообразные ситуации, которые могут встречаться в реальной клинической практике и являться показаниями для экс-

тренного прекращения действия антикоагулянта. Больные включаются в две когорты: 1) группа А – пациенты с неконтролируемым или жизнеугрожающим кровотечением, у которых требуется прекратить действие дабигатрана; 2) группа В – пациентам, которым должно быть выполнено экстренное хирургическое вмешательство, которое не может быть отложено на 8 ч и более. Антидот вводится в виде 2 инфузий по 2,5 г в течение 5–10 мин с интервалом 15 мин. Такая доза антидота способна заблокировать дабигатран в концентрации, зафиксированной у большинства пациентов, включенных в исследование RE-LY. Первичная конечная точка – максимальная степень нейтрализации действия дабигатрана, достигнутая в интервале времени от момента окончания первой инфузии до 4 ч после окончания второй инфузии, измеренная по таким показателям, как dTT и экариновое время свертывания (ECT). В исследование планируется включить 300 пациентов.

В 2015 г. были опубликованы промежуточные результаты исследования, оцененные у 90 пациентов (51 в группе А и 39 в группе В) [21]. Исходно dTT и/или ECT было повышено у 81 пациента (что свидетельствует об активном антикоагулянтном действии дабигатрана). В течение первых 4 ч после введения антидота медиана максимальной нейтрализации действия дабигатрана составила 100%. Через 4, 12 и 24 ч почти у 90% пациентов с исходно повышенными значениями dTT и ECT уровень этих показателей находился в пределах нормальных значений. Концентрация свободного дабигатрана < 20 нг/мл (уровень, когда препарат уже не оказывает антикоагулянтного действия) сразу после введения антидота была зафиксирована у всех, кроме 1 пациента, через 24 ч – у 79% пациентов. Повышение уровня свободного дабигатрана обусловлено переходом препарата из тканей в сосудистое русло.

Возможно, это явление потребует изучения целесообразности дополнительного введения идаруцизумаба.

Что касается клинических исходов, то в группе А медиана времени достижения полного гемостаза составила 11,4 ч. В группе В благодаря идаруцизумабу удалось избежать гемодиализа у 1 пациента с передозировкой дабигатрана. Еще у 2 пациентов оперативное вмешательство не проводилось в связи с тяжестью состояния. Из оставшихся 36 пациентов нормальный интраоперационный гемостаз был зафиксирован у 33, умеренно нарушенный — у 1, слабо нарушенный — у 2. В первые 72 ч после введения идаруцизумаба был зафиксирован 1 тромботический эпизод у больного, которому не была возобновлена терапия антикоагулянтами.

В настоящее время идаруцизумаб одобрен для использования в клинической практике в США и Европейском союзе как специфический препарат, нейтрализующий антикоагулянтное действие дабигатрана в случаях экстренного хирургического вмешательства / срочных процедур или в угрожающих жизни ситуациях и при неконтролируемом кровотечении. Рекомендованный режим дозирования — два бо-

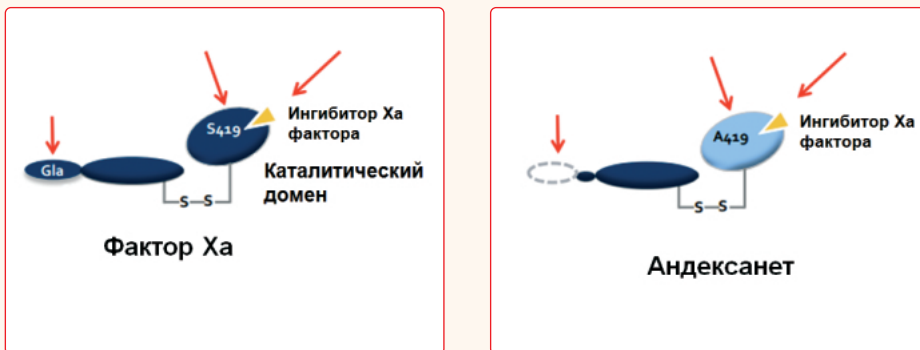
люса или две последовательные инфузии по 2,5 г препарата. Введение идаруцизумаба в случае внутримозгового кровоизлияния на фоне лечения дабигатраном рекомендовано экспертами Американского общества интенсивной терапии в неврологии и Американского общества интенсивной терапии [22].

Андексанет альфа

Андексанет альфа (аннекса, AnXa, PRT064445) представляет собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха-фактора (рис. 1), которая высокоаффинно связывает прямые ингибиторы Ха-фактора, дозозависимо блокируя их действие [23]. Также андексанет альфа блокирует способность непрямых ингибиторов Ха-фактора (фондапаринукса и НМГ) связываться с антитромбином III, тем самым нивелируя их антикоагулянтный эффект [24].

Основные замены: 1) в положении 419 в каталитическом центре аминокислота серин заменена на аланин, в связи с чем молекула утратила каталитическую активность и, соответственно, способность расщеплять протром-

РИСУНОК 1. Андексанет альфа: генно-инженерная версия человеческого фактора Ха (адаптировано из [25])



бин; 2) удален участок, содержащий так называемые GLA-домены, без которого модифицированный Ха-фактор не может связываться с мембраной, встраиваться в протромбиназный комплекс и оказывать прокоагулянтное действие); 3) белок дополнительно модифицирован для снижения иммуногенности.

Поскольку андексанет альфа связывает также ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), блокируя его активность, введение этого антидота приводит к транзиторному повышению уровня фрагментов протромбина 1.2, комплекса тромбин-анти тромбин и D-димера. Этот феномен в значительной степени ослаблен у лиц, получающих ингибиторы Ха-фактора, поскольку они конкурируют с TFPI за молекулы андексанета [26]. Значимость этого процесса до конца пока не ясна; к настоящему времени нет каких-либо данных о развитии тромботических осложнений у лиц, получавших андексанет. У животных, не получающих ингибиторы Ха-фактора, введение андексанета не приводило к снижению степени кровопотери [23].

В серии начальных экспериментов *in vitro* (человеческая плазма) и *in vivo* (животные модели) было показано, что андексанет быстро и дозозависимо инактивирует ингибиторы Ха-фактора аписабан, ривароксабан и бетриксабан, что было подтверждено коагулологическими тестами (включая тест генерации тромбина) *in vivo* [27–30].

На животных моделях изучались фармакокинетика препарата и его эффективность: после введения андексанета в режиме болюс 4 мг с последующей инфузией 4 мг в течение 1 ч отмечались быстрое снижение концентрации свободного ривароксабана, временное повышение общей концентрации препарата (за счет перераспределившегося из тканей лекарства) с последующим ее снижением. Повышалась в основном концентрация связанного с

белками препарата, поскольку свободный ривароксабан очень быстро связывается антидотом [23].

В серии экспериментов с нанесением повреждений на хвост крыс или печень кролика было показано, что у получающих ривароксабан животных, которым вводился андексанет, степень кровопотери уменьшалась на 84–85%. При использовании аналогичной схемы эксперимента у крыс, получавших эноксапарин или фондапаринукс, введение андексанета приводило к тому, что степень кровопотери была сопоставима с таковой у животных, не получавших антикоагулянты. Снижение степени кровопотери становилось достоверным уже через 10–15 мин после введения антидота [28–30]. Еще в одном эксперименте на кроликах андексанет сравнивался с неактивированным концентратом протромбинового комплекса (содержащим 4 фактора). В отличие от концентрата протромбина андексанет нормализовывал степень кровопотери и быстро снижал степень анти-Ха активности в плазме [31].

В исследовании 1 фазы андексанет в разных дозах или плацебо вводился 32 здоровым добровольцам. Затем проводили забор плазмы и *ex vivo* добавляли в плазму ривароксабан в концентрации, которая обычно бывает у пациентов, принимающих ривароксабан в лечебной дозе. Регистрировались дозозависимое прекращение анти-Ха активности и восстановление показателей теста генерации тромбина [32].

Была проведена серия исследований (двойных слепых плацебо-контролируемых) 2 фазы, выполненных по близкому дизайну для ривароксабана, аписабана, эдоксабана и эноксапарина [33–36]. Здоровым молодым добровольцам назначались ингибиторы Ха-фактора в течение 6 дней, после чего участники исследования делились на несколько когорт, в каждой из которых вводилась возрастающая доза

андексанета. Было продемонстрировано, что андексанет быстро блокирует анти-Ха активность в степени, зависящей от дозы антидота. Также отмечалось восстановление показателей теста генерации тромбина, уменьшалась степень удлинения активированного времени свертывания, протромбинового времени (ПВ). Через 1–2 ч после введения болюса андексанета анти-Ха активность частично восстанавливалась, что говорит о необходимости проведения дополнительной инфузии антидота. Результаты исследований 2 фазы позволили определиться с дозами антидота, эффективными для каждого из ингибиторов Ха-фактора: для подавления действия апиксабана требуется меньшая доза андексанета, чем для ривароксабана и эдоксабана, поскольку концентрация принимаемого дважды в день апиксабана в плазме ниже.

В дальнейшем было выполнено 2 параллельных исследования 3 фазы с идентичным дизайном (двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые), включавшие добровольцев 50–75 лет [37]. Каждое исследование состояло из 2 частей: в первой оценивалась эффективность введения болюса андексанета, во второй — болюса с последующей двухчасовой инфузией. В программе ANNEXA-A участники получали апиксабан 5 мг 2 р./сут 3,5 дня, после чего на пике концентрации препарата им вводился андексанет 400 мг или плацебо (во второй части исследования за болюсом следовала инфузия в дозе 4 мг/мин). В исследовании ANNEXA-R через 4 дня приема ривароксабана в дозе 20 мг/сут вводился антидот в виде болюса 800 мг или болюса с последующей инфузией (8 мг/мин). Было показано, что введение болюса антидота быстро (в течение 2–5 мин) блокирует более 90% анти-Ха активности антикоагулянтов, однако для сохранения устойчивого эффекта требовалась последующая инфузия андексанета. Также после ве-

дения антидота отмечалась нормализация генерации тромбина.

Во всех исследованиях с участием добровольцев не было зарегистрировано ни тромботических, ни каких-либо иных значимых побочных эффектов.

В настоящее время продолжается исследование 3b-4 фазы ANNEXA-4, оценивающее эффективность и безопасность андексанета у пациентов с острыми большими кровотечениями на фоне терапии ингибиторами Ха-фактора. В зависимости от результатов этого исследования ожидается одобрение препарата FDA в конце 2016 — начале 2017 г.

Цирапарантаг

Цирапарантаг — водорастворимая молекула малого размера, исходно синтезированная в качестве антидота к гепарину. Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей [38]. В дальнейшем выяснилось, что этот препарат также взаимодействует с ингибиторами Ха-фактора и дабигатраном [38]. В исследованиях с применением тромбозластографии, на модели с нанесением повреждения на хвост крысы было показано, что цирапарантаг блокирует антикоагулянтное действие всех перечисленных препаратов [39]. Антидот не связывается с белками плазмы (в т. ч. с альбумином). Кроме того, было показано, что препарат не взаимодействует с основными сердечно-сосудистыми, противоэпилептическими и обезболивающими лекарственными средствами.

Точный механизм действия препарата требует уточнения. На модели с повреждением печени кролика введение цирапарантага приводило к снижению степени кровопотери на 76%. Однако при этом не регистрировалось каких-либо значимых изменений таких показателей, как анти-Ха активность, активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ) или ПВ (в отличие от андексанета, введение которого сопровождалось сопоставимым снижением степени кровопотери и значимыми изменениями перечисленных коагулологических показателей) [41].

Еще в одной работе на животной модели было показано, что введение цирапарантага без предшествующей антикоагулянтной терапии приводит к снижению степени кровопотери на 23%. Кроме того, *in vitro* было показано, что цирапарантаг вызывает активацию тромбоцитов [42]. Безусловно, выявленные протромботические феномены требуют уточнения в клинических испытаниях.

К настоящему времени опубликованы результаты одного исследования 1 фазы [43], выполненного на здоровых добровольцах ($n = 80$), которым вводился цирапарантаг или плацебо в различных дозах (от 5 до 300 мг) как на чистом фоне, так и после приема эдоксабана 60 мг. Контролируемым показателем антикоагулянтного действия эдоксабана было время свертывания цельной крови. После приема эдоксабана время свертывания в среднем повышалось на 37%. После введения 1 болюса цирапарантага (в дозах от 100 до 300 мг) время свертывания снижалось и превышало исходный уровень не более чем на 10%. У получавших плацебо такое восстановление свертывания происходило только через 12–15 ч. Снижение времени свертывания происходило в течение 10 мин и менее после введения антидота, действие которого сохранялось в течение суток. Введение цирапарантага также приводило к восстановлению архитектуры тромба, оцениваемой по данным электронной микроскопии. Каких-либо значимых побочных эффектов введения антидота выявлено не было.

В настоящее время проводятся исследования 2 фазы на здоровых добровольцах, принимающих различные ингибиторы Ха-фактора.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДОТОВ

Показания к применению антидотов

Поскольку антидоты к НОАК перестали быть только экспериментальными молекулами, а один из них появился на рынке, возникла необходимость регламентировать их применение. В начале 2016 г. были опубликованы рекомендации Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH), посвященные применению антидотов к НОАК [44]. В *таблице 1* перечислены потенциальные показания к их введению согласно мнению экспертов ISTH.

Лабораторный контроль

Введение антидота без каких-либо предварительных анализов является оправданным только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (например, внутричерепными) или у тех больных, которым показано экстренное хирургическое вмешательство в связи с жизнеугрожающим состоянием (например, по поводу разрыва аневризмы аорты). Во всех прочих ситуациях следует оценить, присутствует ли антикоагулянт в крови в достаточном количестве, т. е. есть ли субстрат для антидота (*табл. 2*). Если антидот введен, проведение коагулологических тестов в динамике позволяет оценить эффективность прекращения действия антикоагулянта [44].

Повторное введение антидота

Каких-либо исследований, на которые можно было бы ориентироваться при решении вопроса о повторном введении антидота к НОАК, практически нет. Эксперты Американского общества интенсивной терапии в неврологии и Американского общества интенсивной терапии рекомендуют в вопросах повторного введения

ТАБЛИЦА. Показания к применению антидотов к НОАК (рекомендации ISTH)

<i>Антидоты следует применять</i>
<ul style="list-style-type: none"> Жизнеугрожающие кровотечения: внутричерепное кровоизлияние, симптомная или быстронарастающая эпидуральная гематома, неконтролируемое кровотечение
<ul style="list-style-type: none"> Кровотечения в закрытых пространствах или жизненно важных органах: интраспинальные, интраокулярные, перикардальные, легочные, ретроперитонеальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавления
<ul style="list-style-type: none"> Продолжающиеся большие кровотечения, несмотря на местные мероприятия, проведенные для достижения гемостаза, либо высокий риск рецидива кровотечения в связи с нарушенным выведением НОАК или их передозировкой
<ul style="list-style-type: none"> Необходимость экстренного инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечения, которое не может быть отложено до момента выведения антикоагулянта
<ul style="list-style-type: none"> Срочное хирургическое вмешательство или манипуляция с высоким риском перипроцедурального кровотечения: нейрохирургические операции (на головном и спинном мозге), люмбальная пункция, кардиохирургическое вмешательство, операция на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательства на печени или иные оперативные вмешательства большого объема
<i>Антидоты, возможно, следует применять</i>
<ul style="list-style-type: none"> Потребность в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью
<i>Антидоты не следует применять</i>
<ul style="list-style-type: none"> Плановая хирургия
<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечные кровотечения, которые купируются местными манипуляциями
<ul style="list-style-type: none"> Высокая концентрация антикоагулянтов, выраженная гипокоагуляция без клинических проявлений в отсутствие кровотечения
<ul style="list-style-type: none"> Потребность в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью

антидота в случае внутричерепного кровоизлияния ориентироваться только на продолжающееся кровотечение, а не на какие-либо лабораторные показатели [22]. Для дабигатрана возможной альтернативой повторному введению антидота в случае рефрактерного кровотечения может быть гемодиализ.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМИ ИЛИ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ НА ФОНЕ ПРИЕМА НОАК [44–46]

1. Обследование. Степень и глубина обследования будут зависеть, разумеется, от состояния пациента. В идеале следует получить

следующую информацию: обстоятельства, приведшие к кровотечению (спонтанное, травма, инвазивное вмешательство); тип, доза и время последнего приема лекарств, влияющих на свертывание крови (и взаимодействующих с ними); показания к приему антикоагулянтов (для оценки риска тромботических осложнений); сопутствующие заболевания (в первую очередь — почек и печени), которые могут влиять на метаболизм антикоагулянтов.

При осмотре необходимо выявить источник и интенсивность кровотечения, в случае отсутствия видимого источника определить зоны спонтанной или провоцируемой пальпацией болезненности, провести пальцевое ректальное исследование. Следует оценить состояние

ТАБЛИЦА. Показатели, которые следует оценить перед введением антидота [44—46]

<i>Время последнего приема антикоагулянта и клиренс креатинина</i>				
<ul style="list-style-type: none"> • Пациенту с клиренсом креатинина > 60 мл/мин антидот вводить целесообразно в течение интервала времени, соответствующего 3—5 периодам полувыведения* НОАК (по мнению экспертов ISTH, этот период времени составляет 24 ч). • У пациента с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и продолжающимся кровотечением антидот может быть введен и позднее. 				
<i>Коагулологические показатели</i>				
	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан
Специфические показатели коагулограммы, позволяющие оценить антикоагулянтный эффект НОАК (должны быть откалиброваны для каждого препарата)	Разбавленное тромбиновое время (dTT). Этакриновое время свертывания (ЕСТ)	Анти-Ха активность		
Неспецифические показатели (результаты могут сильно зависеть от приборов и реактивов, ориентироваться на них можно лишь косвенно)	Удлиняет АЧТВ, тромбиновое время (ТВ) в большей степени, чем ПВ. ТВ — самый чувствительный показатель. Нормальное ТВ — дабигатран не действует; нормальное АЧТВ (чувствительный тест) — маловероятно, что дабигатран является причиной кровотечения	Практически не влияет на ПВ и АЧТВ Нормальные базовые коагулологические показатели не исключают значительного эффекта препарата	Ривароксабан и эдоксабан удлиняют ПВ больше, чем АЧТВ, не влияют на ТВ	
<i>Концентрация антикоагулянта в плазме</i>				
<ul style="list-style-type: none"> • При серьезном кровотечении антидот следует вводить при концентрации препарата > 50 нг/мл. • Перед экстренным хирургическим вмешательством с высоким риском кровотечения антидот следует вводить при концентрации препарата > 30 нг/мл. • Важно знать время последнего приема НОАК (чтобы прогнозировать, будет ли концентрация лекарства в дальнейшем расти или падать) 				
* Период полувыведения дабигатрана — 12—14 ч, ривароксабана — 5—9 ч (11—13 у пожилых), апиксабана — 12 ч, эдоксабана — 10—14 ч.				

гемодинамики (ориентируясь на АД и ЧСС) и неврологический статус.

При поступлении необходимо выполнить: клинический анализ крови (количество эритроцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина), биохимический анализ крови (в первую очередь — показатели функции почек и печени), коагулологический анализ крови (по возможности включить в него показатели, специфически

изменяющиеся под воздействием принимаемого пациентом НОАК), оценить показатели кислотно-щелочного баланса и определить группу крови. Методами лучевой диагностики или эндоскопии можно уточнить локализацию кровотечения, степень распространения крови в ткани и органы, а также использовать полученную информацию для планирования возможных операций или инвазивных вмешательств.

РИСУНОК 2. Алгоритм прекращения действия НОАК в случае развития тяжелого кровотечения



возможности необходимо замедлить всасывание или ускорить выведение препарата. Показано, что прием 50 г активированного угля снижает всасывание дабигатрана (если был принят не более 2 ч назад) и апиксабана (если был принят не более 6 ч назад). По мнению экспертов, активированный уголь может быть использован и для адсорбции других НОАК (если они были приняты не более 4 ч назад). Элиминацию дабигатрана можно в значительной степени

2. Общие мероприятия. По возможности осуществить местный гемостаз (лед, компрессия, тампонада, прошивание, коагуляция сосуда и пр.). Наладить мониторинг показателей гемодинамики и степени кровопотери. Обеспечить инотропную поддержку (кристаллоиды и коллоиды, инотропы, вазопрессоры). Оценить необходимость переливания эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы (особенно в случае сопутствующей терапии антиагрегантами). Оценить необходимость переливания криопреципитата или концентрата фибриногена (особенно при снижении уровня фибриногена < 1 г/л). При необходимости использовать местно, перорально или внутривенно антифибринолитические препараты (десмопрессин, транексамовая кислота). При необходимости выполнить гемостаз путем хирургического, эндоскопического или иного инвазивного вмешательства.

3. Мероприятия в отношении НОАК (рис. 2). Антикоагулянты следует отменить. По

возможности увеличить путем проведения гемодиализа. Если антикоагулянт был принят недавно или подозревается передозировка НОАК, может быть проведено промывание желудка.

Тяжелые кровотечения, в т. ч. требующие экстренного хирургического вмешательства, требуют прекращения действия антикоагулянтов.

Необходимо оценить показания к введению антидотов. В случае отсутствия специфических антидотов может быть использован концентрат комплекса протромбина, предпочтительно — активированный, в дозе 50 Ед/кг массы тела (суточная доза не должна превышать 200 Ед/кг массы тела). В качестве препарата второго выбора может быть использован активированный рекомбинантный фактор VII в дозе 90 мкг/кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических испытаний антидотов к НОАК достаточно многообещающи: но-

вые агенты эффективно и безопасно прекращают действие антикоагулянтов. Один из них — идаруцизумаб — уже одобрен для применения в клинической практике. Важным практическим соображением по поводу лечения новыми антидотами является необходимость выработки каждой клиникой четкого алгоритма отбора пациентов для введения препаратов, поскольку на данном этапе они достаточно дороги (сейчас идаруцизумаб в США стоит порядка 3500 долл. за 1 дозу).

Безусловно, этим препаратам предстоит еще долгий путь клинических испытаний для уточнений показаний к применению (в т. ч. повторному). Перспективным представляется исследование применения антидотов у пациентов, переносящих на фоне лечения НОАК ишемический инсульт, с тем, чтобы сделать возможным проведение тромболитика. Возможно так-

же, что у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений введение антидота непосредственно перед плановым хирургическим вмешательством вместо отмены антикоагулянта за 48 ч позволит сократить период без антикоагулянтной защиты и снизить риск тромботических осложнений.

Важно понимать, что антидоты к НОАК вряд ли принципиально улучшат прогноз у пациентов с серьезными заболеваниями, являющимися причиной кровотечений (разрывом аневризмы аорты, септическим шоком и проч.). Но в целом профиль безопасности НОАК они, безусловно, улучшат. Доступность этих препаратов, возможно, позволит чаще назначать НОАК пациентам с высоким риском как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений, которым ранее антикоагулянты не назначались вовсе.



ИСТОЧНИКИ

1. Weitz JI. Anticoagulation therapy in 2015: where we are and where we are going. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39: 264-272.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383: 955-962.
3. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*, 2013, 128: 2325-2332.
4. Piccini JP, Garg J, Patel MR et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1873-1880.
5. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*, 2012, 87: S141-S145.
6. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants- current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 625-632.
7. Masotti L, Lorenzini G, Seravalle C et al. Management of new oral anticoagulants related life threatening or major bleedings in real life: a brief report. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(4): 427-433.
8. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Fbrster K et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1247-1257.
9. Beyer-Westendorf J, Fbrster K, Pannach S et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*, 2014, 124(6): 955-962.
10. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Eng J Med*, 2011, 365: 2002-2012.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
12. Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboem-

- bolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(3): 320-328.
13. 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: 680-690.
 14. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2014, 121(18): 3554-3562.
 15. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 273-278.
 16. Honickel M, Treutler S, van Ryn J et al. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *J Thromb Haemost*, 2015, 113(4): 671-909.
 17. Grottke O, Zentai C, van Ryn J et al. Binding of dabigatran to its specific antidote, idarucizumab, is not influenced by infusion solutions used during resuscitation in a porcine hemorrhagic shock model: 6AP3_6 (абстракт). *Eur J Anaesthesiology*, 2014, 31: 97.
 18. Glund S, Moschetti V, Norris S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*, 2015, 113: 943-951.
 19. Glund S, Stangier J, Schmohl M et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*, 2014, 124: 344 (abstract).
 20. Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 198-205.
 21. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*, 2015, 373: 511-520.
 22. Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2016, 24(1): 6-46.
 23. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013, 19: 446-451.
 24. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. Reversal of low molecular weight heparin and fondaparinux by a recombinant antidote (r-antidote, PRT064445). *Circulation*, 2010, 122: A12420.
 25. Слайды к докладу Mark Crowther на научной сессии Американского общества сердца 2014 г. ANNEXA™-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Demonstrating Reversal of Apixaban-Induced Anticoagulation in Older Subjects by Andexanet alfa (PRT064445), a Universal Antidote for Factor Xa (fXa) Inhibitors. http://my.american-heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469639.pdf.
 26. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35: 1736-1745.
 27. Shah N, Rattu MA. Reversal agents for anticoagulants: focus on andexanet alfa. *Am Student Res J*, 2014, 1: 16-28.
 28. Hollenbach S, Lu G, Deguzman F et al. Bolus administration of PRT064445, a recombinant factor Xa inhibitor antidote, reverses blood loss and PD markers in a rat model following edoxaparin-induced anticoagulation. Presented at the European Society of Cardiology Congress, Munich, Germany, August 25-29, 2012.
 29. Lu G, DeGuzman F, Lakhota S et al. Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by factor Xa inhibitors. *Blood*, 2008, 112: 983.
 30. Pine P, Hollenbach S, Tan S et al. Andexanet alfa reverses edoxaban-induced anticoagulation in a rabbit liver laceration model of acute bleeding. Presented at the European Society of Cardiology Congress, London, August 29—September 2, 2015.
 31. Hollenbach S, Lu G, Tan S et al. PRT064445 but not rFVIIa or PCC reverses rivaroxaban induced anticoagulation as measured by reduction in blood loss in a rabbit liver laceration model. Presented at the 54th annual meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 8—11, 2012.
 32. Crowther MA, Kitt M, McClure M et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled single ascending dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study of PRT064445, a universal antidote for factor Xa inhibitors (abstract). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: A10.
 33. Crowther M, Lu G, Conley PB et al. Reversal of factor Xa inhibitors-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa. *Crit Care Med*, 2014, 42(12): A1469.
 34. Crowther MA, Levy G, Lu G et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebocontrolled trial demonstrat-

- ing reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. Presented at the 56th annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, December 6–9, 2014.
35. Crowther MA, Mathur V, Kitt M et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for fXa inhibitors. Presented at the 55th annual meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7–10, 2013.
36. Crowther MA, Kittl E, Lorenz T et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(Suppl 2): OC 20.1.
37. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2413-2424.
38. Laulicht B, Bakhru S, Jiang X et al. Antidote for new oral anticoagulants: mechanism of action and binding specificity of PER977. Presented at the 24th congress of the international society on thrombosis and haemostasis, Amsterdam, June 29 – July 4, 2013. Abstract (<http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=226718&congressId=6839>).
39. Bakhru S, Laulicht B, Jiang X et al. PER977: a synthetic small molecule which reverses over-dosage and bleeding by the new oral anticoagulants. *Circulation*, 128: A18809.
40. Bakhru S, Laulicht B, Jiang X et al. Reversal of anticoagulant-induced bleeding in external and internal bleeding models by PER977, a small molecule anticoagulant antidote. *Circulation*, 130: A19361.
41. Hollenbach S, Lu G, DeGuzman F et al. Abstract 14657: andexanet-alfa and PER977 (Arapazine) correct blood loss in a rabbit liver laceration model – only andexanet reverses markers of fXa-mediated anticoagulation. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2): A14657.
42. G Lu, J Kotha, JM Cardenas et al. In Vitro Characterization of Andexanet Alfa (PRT064445), a Specific fXa Inhibitor Antidote versus Aripazine (PER977), a Non-specific Reversal Agent. *Circulation*, 2014, 130: A18218.
43. Ansell JE, Bakhru S, Laulicht BE et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*, 2014, 339: 2141-2142.
44. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2016, 14: 623-627.
45. Sartori MT, Prandoni P. How to effectively manage the event of bleeding complications when using anticoagulants. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(1): 37-50.
46. Abo-Salem E, Becker RC. Reversal of novel oral anticoagulants. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 27: 86-91.