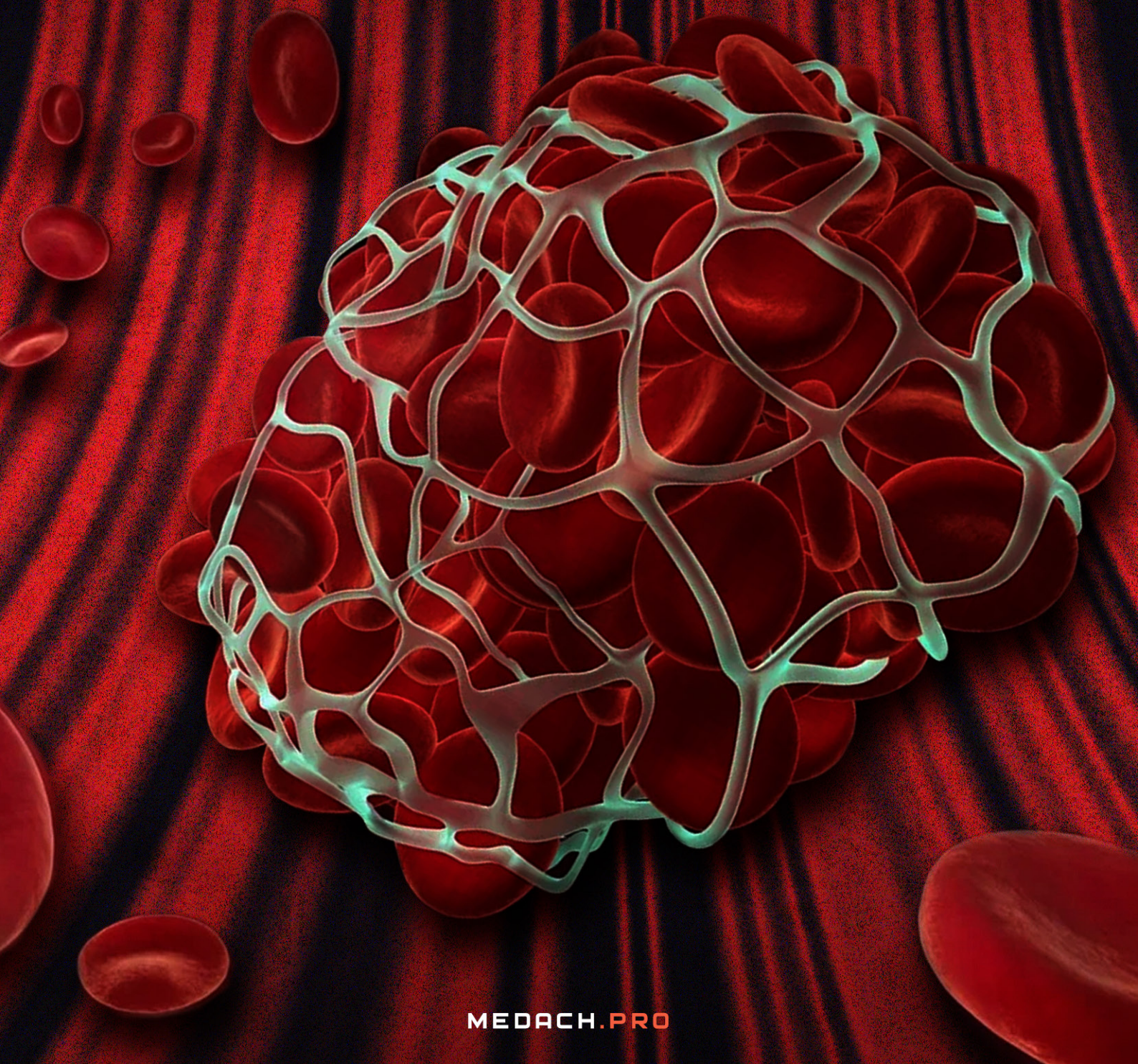


ПЕРЕВОД ИЗ PHARMASY

ОТМЕНА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО



Отмена антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии: практическое руководство

Перевод: Рита Савицкая

Редакция: Елена Попова

Оформление: Матвей Карпов

Верстка: Матвей Карпов

[Оригинал статьи](#)

В последние годы антикоагулянты и антиагреганты все чаще применяются для профилактики и лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Вследствие роста использования антитромботических препаратов и сложности конкретных клинических случаев, требующих такой терапии, кровотечения остаются основной проблемой у данной группы пациентов.

К прямым пероральным антикоагулянтам (ППАК) относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан (*не зарегистрирован в России*). К прямым ингибиторам тромбина (ПИТ) относятся дабигатран, аргатробан (*не зарегистрирован в России*) и бивалирудин (*в настоящее время государственная регистрация препарата в России отменена*).

По сравнению с варфарином ППАК связаны с более низкими рисками летального исхода, опасных для жизни состояний и значительных кровотечений. В условиях неотложной помощи может быть показана немедленная отмена этих препаратов. Рекомендации по отмене антитромботической терапии все еще находятся в разработке.

Для отмены действия варфарина можно использовать витамин К и концентраты протромбинового комплекса (КПК). Андексанет-альфа (*не зарегистрирован в России*) и идаруцизумаб представляют собой специфические препараты для отмены ППАК и ПИТ соответственно. Протамина сульфат является единственным утвержденным средством при отмене нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Однако специфических реверсивных агентов для антиагрегантной терапии не существует.

Цель этой статьи — предоставить практическое руководство для врачей по отмене антикоагулянтов и антиагрегантов на основе последних исследований.

1. Введение

В последние годы антиагреганты и антикоагулянты все чаще применяются для профилактики и лечения ряда осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, фибрилляция предсердий, тромбоз механического клапана сердца и острый коронарный синдром [1]. Более того, за последние несколько лет расширилась роль антиагрегантной терапии в качестве первичной или вторичной профилактической стратегии; теперь она, помимо пациентов с острым коронарным синдромом и заболеваниями периферических артерий, охватывает лиц с ишемическими инсультами легкой степени тяжести. Широкое использование антикоагулянтов и антиагрегантов сопряжено с предотвратимым риском незначительных и больших кровотечений [2]. Кроме того, увеличивается число госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи из-за кровотечений, вызванных антикоагулянтной терапией [2]. Такой риск кровотечения может значительно увеличиваться у отдельных групп пациентов, у которых есть убедительные показания к комбинированной терапии, состоящей из антикоагулянта плюс антиагрегантного средства или двойной антиагрегантной терапии [3]. При применении таких препаратов в качестве монотерапии наибольший риск кровотечения несет прием варфарина или аспирина [3].

Варфарин представляет собой антикоагулянт непрямого действия — это антагонист витамина К, который ингибирует комплекс 1 эпоксиэноксигеназы витамина К (VKORC1), снижающей активность зависимых от витамина К факторов свертывания крови. Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан проявляют антикоагулянтный эффект за счет ингибирования фактора Ха.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ; *первого поколения — эноксапарин, надропарин и дальтепарин; второе поколение — бемипарин*) и нефракционированный гепарин (НФГ) инактивируют тромбин и фактор Ха через антитромбин-зависимые механизмы. Фондапаринукс служит ингибитором фактора Ха. Аргатробан, бивалирудин и дабигатран являются ингибиторами тромбина [4, 5].

Антиагреганты подразделяются на две основные категории в зависимости от механизма ингибирования агрегации тромбоцитов: необратимое ингибирование осуществляют прасугрел, клопидогрел и аспирин, а обратимое — тикагрелор.

Для предотвращения смертельных исходов из-за жизнеугрожающих массивных кровотечений очень важно устранить антикоагулянтный и антиагрегантный эффект препаратов при необходимости [3]. Глубокое понимание влияния антитромботических препаратов на результаты различных тестов свертываемости крови важно для мониторинга реверсивной терапии (*таб. 1*) [3].

Применяемые в настоящее время тесты для оценки свертывающей системы крови имеют ряд ограничений: например, они могут быть недостоверными при критических состояниях, не позволяют оценить функцию тромбоцитов и активность компонентов каскада свертывания крови; кроме того, требуется длительное время, чтобы фармакологическое действие препаратов повлияло на результаты тестов [6]. Вискоэластография (ВЭ), включая тромбоэластографию (ТЭГ) и ротационную тромбоэластометрию (РОТЭМ), в настоящее время широко используются в клинической практике для преодоления этих практических проблем, связанных с применяемыми в настоящее время тестами на свертываемость крови [6].

Таблица 1 | Влияние антикоагулянтов на результаты анализов свертываемости крови

Антикоагулянт	АЧТВ	ПТВ / МНО	$t_{1/2}$	Эффективность диализа
Варфарин	Увеличивается или не меняется	Увеличивается	7 д.	Неэффективен
Ривароксабан	Увеличивается или не меняется	Увеличивается или не меняется	5–9 ч.	Неэффективен
Апиксабан	Увеличивается или не меняется	Увеличивается или не меняется	12 ч.	Малоэффективен
Эдоксабан	Не меняется	Увеличивается или не меняется	10–14 ч.	Неэффективен
Бетриксабан	Увеличивается	Увеличивается	19–27 ч.	Неэффективен
Аргатробан	Увеличивается	Увеличивается	30–50 мин.	Малоэффективен
Дабигатран	Увеличивается	Увеличивается или не меняется	12–17 ч.	Эффективен
Бивалирудин	Увеличивается	Увеличивается или не меняется	20–25 мин.	Малоэффективен
В/в НФГ	Увеличивается	Не меняется	30 мин.	Неэффективен
НМГ	Увеличивается или не меняется	Не меняется	4,5–5 ч.	Неэффективен

В/в — внутривенно; НФГ — нефракционированный гепарин;

НМГ — низкомолекулярный гепарин; АЧТВ — активированное частичное время свертывания тромбопластина;

ПТВ — протромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

ВЭ включает тромбоэластографию (ТЭГ) и ротационную тромбоэластометрию (РОТЭМ) [6]. Оба метода позволяют проводить качественную и количественную оценку коагулопатий и измерять степень фибринолиза [6]. ВЭ может облегчить выбор направленного подхода к стратегиям отмены антитромботических средств [6]. Тем не менее, при ВЭ происходит только оценка свертывания крови *in vitro*, и не учитываются другие сопутствующие факторы, такие как свойства кровотока, размер поврежденного сосуда и анатомия его стенки, которые определяют мембраносвязанные про- и антикоагулянтные факторы. Кроме того, ВЭ требует дополнительных ресурсов и квалифицированного персонала для проведения и интерпретации всех анализов. Цель этой статьи — предоставить практическое руководство для клиницистов по отмене действия антикоагулянтов и антиагрегантных средств на основе новейших исследований (рис. 1).

2. Специфические стратегии отмены

2.1. Антиагрегантные препараты

Время восстановления агрегации тромбоцитов (после последней дозы препарата, принятой пациентом) варьируется в зависимости от антиагрегантных препаратов. Как правило, для аспирина, клопидогрела и тикагрелора оно составляет примерно четыре-пять дней, однако для прасугрела это около семи дней [7]. Хотя данные ограничены и противоречивы, сообщалось об использовании нескольких реверсивных агентов при больших

и малых кровотечениях у пациентов, получавших антиагрегантную терапию. К таким средствам относятся десмопрессин, антифибринолитическая терапия и переливание тромбоцитарной массы. Режимы дозирования реверсивных агентов обобщены в таблице 2.

2.1.1. Десмопрессин

Десмопрессин вызывает высвобождение фактора VIII и фактора фон Виллебранда, что приводит к последующему улучшению адгезии тромбоцитов к дефектам эндотелия [8]. Это препарат с относительно безопасным лекарственным профилем. Однако после повторного приема десмопрессин может привести к отекам [8]. Применение десмопрессина при отмене антиагрегантной терапии вызывает вопросы (следует помнить, что на территории России такое показание не указано в инструкции по применению десмопрессина). Небольшое ретроспективное исследование ($n = 14$) в группе пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК), которые принимали аспирин, показало, что десмопрессин приводил к статистически значимому уменьшению времени агрегации тромбоцитов в пробе с адреналином (со 192 ± 18 до 124 ± 15 с) [9]. Кроме того, активность антигена к фактору фон Виллебранда увеличилась с $242 \pm 96\%$ до $289 \pm 103\%$ ($p = 0,004$), и только у двух пациентов развились гематомы [9]. В более крупном исследовании с участием 55 пациентов, получавших десмопрессин, отмечалось, что препарат значительно снижал частоту возникновения ВМК (10,9% по сравнению с 36,2%) [10].

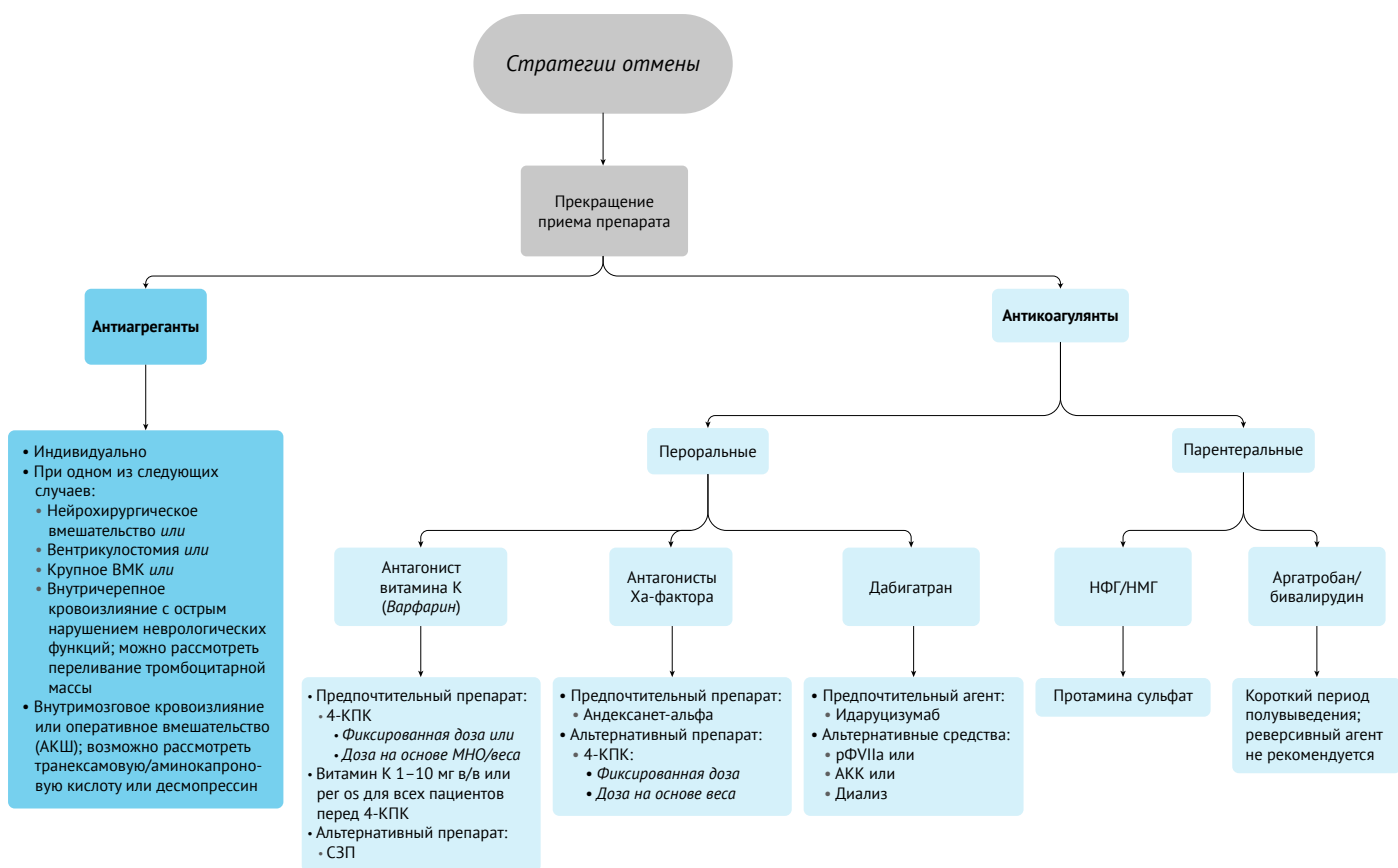


Рисунок 1 | Стратегии отмены различных пероральных и парентеральных антикоагулянтов и антиагрегантов.

ВМК — внутримозговое кровоизлияние;

АКШ — аорто-коронарное шунтирование;

4Ф-КПК — концентрат четырехфакторного протромбинового комплекса;

МНО — международное нормализованное отношение;

В/в — внутривенно; per os — перорально;

СЗП — свежемороженая плазма;

рФVIIa — рекомбинантный фактор VIIa;

АКК — антиингибиторный коагулянтный комплекс;

НФГ — нефракционированный гепарин;

НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Сходные результаты были получены у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [11]. В другом исследовании прием десмопрессина до операции аортокоронарного шунтирования у пациентов, получающих аспирин, значительно уменьшил объем крови, отделяемой по плевральным дренажам, и общей кровопотери [12].

2.1.2. Переливание тромбоцитарной массы

Введение в систему кровообращения дополнительных и неингибированных тромбоцитов с помощью переливания имеет теоретическое преимущество для реверсии антиагрегантной терапии [13]. Переливание тромбоцитарной массы сопряжено с риском возникновения гиперволемии, анафилактических и гемолитических реакций, острого посттрансфузионного повреждения легких (TRALI-синдрома) [13].

Одно из ключевых исследований исходов геморрагических инсультов у пациентов, принимавших антиагреганты (PATCH trial), показало, что вероятность смерти или необходимости в уходе через три месяца была статистически значимо выше в группе переливания тромбоцитарной массы, чем контрольной группе (здесь мы исправили ошибку авторов обзора, которые указали, что у пациентов вероятность смерти или необходимости в уходе была статистически значимо ниже в группе переливания тромбоцитарной массы, см. оригинальное исследование. — Прим. ред.) [14]. Однако пациентам, включенным в исследование, не проводились нейрохирургические вмешательства. Кроме того, в данном исследовании среди пациентов, которым проводили трансфузию тром-

боцитарной массы, чаще встречались тяжелые нежелательные явления, в том числе распространение ВМК или пневмонии и инфекции мочевыводящих путей [14]. Другой ретроспективный анализ показал, что у пациентов с нетравматическим ВМК, которым переливали тромбоцитарную массу, был более высокий риск хирургического вмешательства, инвалидности и смерти (тут так же была исправлена ошибка авторов, которые указали на «более высокую вероятность снижения риска», что противоречит данным исходного исследования. — Прим. ред.) [15]. Наоборот, в небольшом обсервационном исследовании переливание тромбоцитарной массы в течение 12 часов после появления симптомов у пациентов с ВМК было связано с уменьшением объема гематомы и более низкой степенью инвалидности через три месяца [16]. Наконец, большой ретроспективный анализ показал, что пациенты с ЧМТ, которым переливали тромбоцитарную массу, имели статистически значимо более низкую частоту прогрессирования ВМК (т.е. увеличение объема гематомы и появление новых ВМК на КТ), меньшую частоту нейрохирургических вмешательств и меньшие шансы быть выписанными в учреждение квалифицированного сестринского ухода [17].

2.1.3. Транексамовая и аминокапроновая кислота

Транексамовая (ТК) и аминокапроновая кислота (АКК) действуют как средства антифибринолитической терапии, присоединяясь к лизин-связывающему участку плазминогена и стабилизируя предварительно сформированную фибриновую сеть, что предотвращает превращение

плазминогена в плазмин (таб. 2) [18]. В двух крупных проспективных исследованиях оценивали реверсию антиагрегантной терапии у кардиохирургических пациентов с применением ТК (болюсная доза с последующей поддерживающей дозой) [19, 20]. Доза назначалась независимо от веса пациента: в первом исследовании 1 г ТК вводили в/в болюсно, затем 200 мг/ч в виде непрерывной внутривенной инфузии, во втором исследовании — однократно в/в болюсно 2 г соответственно [19, 20]. В первом исследовании сообщалось, что пациенты в группе ТК значительно реже получали эритроцитарную массу [19]. Во втором исследовании не изучались какие-либо клинические исходы; однако сообщалось о статистически значимом увеличении АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов, получавших ТК [20]. И наоборот, в трех других исследованиях доза ТК рассчитывалась на основе массы тела при отмене антитромбоцитарной терапии у пациентов перед кардиохирургическими вмешательствами. Назначались: в первом исследовании — 10 мг/кг в/в болюсно и поддерживающая доза 10 мг/кг, во втором — однократно 10 мг/кг в/в болюсно, а в третьем исследовании — однократно 30 мг/кг в/в болюсно [21–23]. Во всех трех исследованиях сообщалось о статистически значимом снижении объема кровопотери при использовании транексамовой кислоты [21–23]. Польза аминокaproновой кислоты для реверсии антитромбоцитарной терапии отмечается в очень ограниченном наборе данных. Небольшое проспективное исследование, напротив, показало восьмикратное увеличение частоты тромбоза глубоких вен при ее введении (в данном исследовании частота повторных кровотечений снизилась с 11,4% до 2,7% в группе аминокaproновой кислоты — прим. ред.) [24]. Среди пациентов, получавших аминокaproновую кислоту, было обнаружено статистически незначимое снижение летальности от кровотечения [24].

2.2. Варфарин

Прекращение приема варфарина в качестве единственной стратегии может быть достаточным у бессимптомных пациентов с повышенным МНО и низким геморрагическим риском [25]. Если требуется фармакологическое вмешательство, можно использовать несколько агентов, включая витамин К, концентраты протромбинового комплекса и свежемороженную плазму (СЗП) [25].

2.2.1. Витамин К (фитонадион, филлохинон)

Экзогенный витамин К может продолжать восстанавливаться и превращаться в активную форму (КН₂), что приводит к функционированию факторов свертывания крови, несмотря на недавнее введение варфарина (дозы приведены в таблице 2) [25]. При применении витамина К сообщалось об анафилактических реакциях и временной резистентности к варфарину [25]. Витамин К, введенный внутривенно и перорально, через 24 часа оказывает сходное влияние на МНО. Однако внутривенное введение витамина К вызывает более быстрое снижение МНО, чем при пероральном приеме [26]. Хотя внутривенное введение быстрее снижало МНО, у всех пациентов значение МНО достигало более 4 через 4 ч как после внутривенного, так и после перорального введения витамина К [26]. В другом исследовании были получены аналогичные результаты, поскольку только у 50%

пациентов МНО было менее 2 через 24 ч, когда витамин К вводили внутривенно в качестве монотерапии [27]. Таким образом, если требуется немедленная коррекция коагулопатии, должна проводиться комбинированная терапия. Отсутствие тромбозмболического риска после введения витамина К делает его безопасным вариантом, особенно в случае, если пациент стабилен [25].

2.2.2. Концентраты протромбинового комплекса

Концентраты протромбинового комплекса (КПК) содержат факторы свертывания крови, которые выделяются из плазмы [5]. Эти факторы свертывания в 25 раз более концентрированы по сравнению с их уровнем в крови [5]. Доза концентрата определяется в зависимости от показателей активности факторов, входящих в концентрат [25]. КПК можно дозировать двумя способами: применяя постоянную дозу или в зависимости от МНО, как показано в таблице 2 [25]. Клинический гемостатический эффект был обнаружен у 40 из 44 (93%) пациентов, когда КПК дозировали на основе МНО в дополнение к витамину К [28]. При этом нормальные (или близкие к нормальным) концентрации всех четырех факторов свертывания крови (IХ, II, VII и X) сохранялись на протяжении 48-часового периода наблюдения, а тромбозмболические осложнения были выявлены только у двух (4,5%) пациентов [28]. Другое исследование, в котором использовалось дозирование, основанное на МНО, показало, что у пациентов, получавших КПК, было статистически значимое снижение МНО после терапии (2,3 по сравнению с 1,4) [29]. Два рандомизированных клинических испытания, сравнивающих КПК в комбинации с витамином К со свежемороженой плазмой (СЗП), показали, что комбинированная терапия приводит к статистически значимому гемостазу и быстрому снижению МНО [30, 31]. Применение КПК было связано с риском тромбоза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [5]. По сравнению с СЗП, КПК применяется в уменьшенном разведенном объеме для введения (примерно 20 мл по сравнению с 30 мл/кг СЗП) и с более низкой вероятностью вызывает гиперволемию, поскольку он вводится в течение 15–30 мин. Кроме того, КПК, в отличие от СЗП, не требует времени для размораживания [5, 25].

2.2.3. Свежемороженая плазма (СЗП)

СЗП содержит все факторы свертывания крови, включая факторы II, VII, IX и X, в разбавленной неактивной форме, а также фибриноген и тромбоциты [25]. Благодаря своей доступности СЗП как альтернатива КПК является разумной заменой факторов свертывания крови в случае угрожающего для жизни кровотечения. Однако использование СЗП сопряжено с риском инфекций и гиперволемии (1 единица СЗП имеет объем 250 мл) [25]. Таким образом, у пациентов с опасным для жизни кровотечением и сопутствующим применением варфарина КПК может быть предпочтительнее СЗП. Крупное клиническое исследование показало, что у 12 пациентов, получавших СЗП, значения МНО отклонялись от нормы, в то время как у 28 из 29 пациентов, получавших КПК, были достигнуты целевые значения МНО [32]. Сходные результаты были получены у пациентов, перенесших операцию в условиях искусственного кровообращения и другие кардиохирургические вмешательства [33].

2.3. Прямые пероральные антикоагулянты (ППАК)

Прекращение антикоагулянтной терапии в качестве начального шага следует проводить после подтверждения факта кровотечения. Для отмены действия ППАК широко применяются концентраты протромбинового комплекса, а за рубежом — андексанет-альфа [34].

2.3.1. Инактивированный рекомбинантный Ха фактор свертывания (андексанет-альфа)

Андексанет-альфа представляет собой рекомбинантный модифицированный фактор Ха человека, который конкурентно и специфически связывается с антагонистами фактора Ха, в конечном итоге восстанавливая активность фактора Ха и соответственно устраняя антикоагулянтный эффект [34]. Андексанет-альфа одобрен в США для реверсии антикоагулянтной терапии апиксабаном и ривароксабаном при угрожающих жизни или неконтролируемых крупных кровотечениях (таб. 2) [34]. Наиболее распространенные побочные эффекты андексанета-альфа включают приливы, пирексию, тромбоз эмболию, инфаркт миокарда и ишемический инсульт [34]. Одобрение андексанета-альфа основано на результатах двух крупных рандомизированных клинических исследований, ANNEXA-A и ANNEXA-R [35]. Всем здоровым добровольцам вводили 5 мг апиксабана два раза в день (ANNEXA-A) или 20 мг ривароксабана один раз в день (ANNEXA-R). Андексанет-альфа снижал активность антагониста фактора Ха в течение 2–5 мин на 94 % и 92 % после внутривенного болюсного введения ANNEXA-A и ANNEXA-R соответственно [35]. Через четыре часа после введения апиксабана и ривароксабана было выявлено восстановление уровня активного препарата в крови [35]. ANNEXA-4 включало пациентов, получавших апиксабан, ривароксабан или НМГ в течение предшествующих 18 часов [36]. В этом исследовании отличный или хороший гемостаз был выявлен у 204 из 249 (82 %) пациентов в этой когорте, при этом летальный исход наступил у 49 (20 %) пациентов через 30 дней, а тромботические явления были выявлены у 34 (14 %) пациентов [36].

2.3.2. Концентраты протромбинового комплекса

На основании рекомендаций руководств была оценена возможность применения концентратов протромбинового комплекса для отмены действия прямых пероральных антикоагулянтов; многочисленные исследования продемонстрировали их потенциальную роль в качестве стратегии реверсии для ППАК [37–39]. В частности, четырехфакторный КПК (содержит II, VII, IX и X факторы) исследовался в качестве средства для реверсии терапии ривароксабаном/апиксабаном с различными стратегиями дозирования и применением подходов с фиксированной дозой и дозировкой на основе массы тела [37–39]. Медианная доза, применяемая в таких исследованиях, находилась в диапазоне 25–50 ед/кг, а частота тромбоземболических осложнений составляла 2–11 % [37–39].

2.4. Нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ)

Протамина сульфат полностью устраняет действие НФГ, однако он отменяет только 50 % от терапевтического эффекта НМГ [40]. Для нейтрализации 100 единиц гепарина требуется приблизительно 1 мг протамина сульфата [40]. Доза протамина сульфата варьируется в зависимости от выбранного пути введения гепарина, а также от времени, прошедшего с момента последнего введения [40, 41]. Его рекомендуется вводить в дозе 1 мг на 100 единиц в/в НФГ при применении в течение 2–4 ч после последнего воздействия НФГ с максимальной дозой протамина 50 мг [40, 41]. Когда для реверсии НМГ используется протамин, доза обычно составляет 1 мг протамина на 1 мг НМГ, если с последнего введения НМГ прошло менее восьми часов, и 0,5 мг протамина на 1 мг НМГ — если более восьми часов [40]. Обычно сообщают о таких побочных эффектах протамина, как анафилактические реакции, которые могут привести к гемодинамической нестабильности (шоку) [41]. Важно избегать передозировки протамина, так как это может вызывать вторичную коагулопатию с последующим нарушением функции тромбоцитов или ингибированием факторов крови [40, 41]. Пациенты с подтвержденной аллергией на рыбные продукты, препараты из группы НПХ-инсулинов и те, кто перенес вазэктомию, не должны получать протамин [40, 41]. Основываясь на ограниченных клинических данных, можно утверждать, что рFVIIa и активированный КПК способны частично отменять действие фондапаринукса [42–44].

2.5. Прямые ингибиторы тромбина (аргатробан, бивалирудин и дабигатран)

Идаруцизумаб одобрен для реверсии терапии дабигатраном [45]. В исследовании REVEREAD оценивалась эффективность идаруцизумаба при назначении 5 мг 503 пациентам с кровотечением, получавшим дабигатран [45]. Показатели тестов на свертываемость крови (тест с экарином, измерение протромбинового времени) выявили снижение на 50 % по сравнению с исходным уровнем. В общей сложности у 68 % (134/203) пациентов кровотечение прекратилось в течение 24 часов — медианное время составило 2,5 часа [45]. Для бивалирудина и аргатробана специфического реверсивного агента нет [43]. Тем не менее, одно исследование *ex vivo* выявило, что рекомбинантный фактор VIIa значимо снижает протромбиновое время по сравнению с плацебо; антикоагулянтный эффект измеряли с помощью тромбозластографии [43]. В другом исследовании изучалась реверсивная способность идаруцизумаба в условиях терапии бивалирудином, и оказалось, что идаруцизумаб обладает высокой специфичностью исключительно к дабигатрану и, следовательно, не может устранять действие бивалирудина [46].

Таблица 2 | Стратегии дозирования реверсивных агентов

Препарат с направленным действием	Предлагаемый реверсивный агент	Доза предлагаемого реверсивного агента	Побочные эффекты
Антиагреганты: <ul style="list-style-type: none"> • Аспирин; • Клопидогрел; • Прасугрел; • Тикагрелор. 	Десмопрессин	0,3-0,4 мкг/кг/доза	<ul style="list-style-type: none"> • Задержка жидкости (отеки) • Отек легких
	Переливание тромбоцитарной массы	До одной единицы тромбоцитарной массы или эквивалентное количество. Более высокие дозы не более эффективны, а более низкие дозы, равные половине стандартной единицы, одинаково эффективны.	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперволемия • Анафилактические реакции • Гемолитические реакции • Трансфузионные реакции • Острое повреждение легких, связанное с переливанием компонентов крови • Инфекции
	Транексамовая кислота	Нагрузочная доза (в/в болюсно): 1 г, 100 мг/кг или 10 мг/кг Поддерживающая доза: 30 мг/кг, 200 мг/ч, 10 мг/кг, 50 мг/кг или 10 мг/кг	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции • Риск тромбоэмболии • Нарушения зрения
	Аминокапроновая кислота	Нагрузочная доза (в/в болюсно): 4 г Поддерживающая доза (в/в непрерывно): 1 г/ч с максимальной инфузией 4 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции • Риск тромбоэмболии • Нарушения зрения
Антагонисты витамина К: <ul style="list-style-type: none"> • Варфарин 	Витамин К	Незначительное кровотечение: 2–5 мг перорально или в/в. Крупное кровотечение: 5–10 мг в/в	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции • Временная резистентность к варфарину
	4Ф-КПК	Фиксированная доза: Все случаи, кроме внутримозгового кровоизлияния: 1000 ед Внутричерепное кровоизлияние: 1500–2000 ед МНО и доза в зависимости от массы тела: <ul style="list-style-type: none"> • МНО 2–< 4 = 25 ед/кг • МНО 4–6 = 35 ед/кг • МНО > 6 = 50 ед/кг 	<ul style="list-style-type: none"> • Гепарин-индуцированная тромбоэмболия • Риск тромбоэмболии
	Свежезамороженная плазма	10–30 мл/кг (1 единица СЗП имеет объем 250 мл)	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции • Гиперволемия

<p>Антагонисты Ха фактора:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ривароксабан; • Аликсабан; • Эдоксабан. 	4Ф-КПК	25–50 ед/кг в зависимости от фактической массы тела	<ul style="list-style-type: none"> • Гепарин-индуцированная тромбоэмболия • Риск тромбоэмболии
	Андексанет-альфа	<p>Последняя доза в течение < 8 часов или время неизвестно для ривароксабана ≤ 10 мг и аликсабана ≤ 5 мг или если последняя доза в течение > 8 часов с любой введенной дозой:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкая доза: 400 мг с целевой скоростью 30 мг/мин, затем 4 мг/мин до 120 мин (480 мг) <p>Последняя доза в течение < 8 часов или время неизвестно для ривароксабана > 10 мг и аликсабана > 5 мг:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокая доза: 800 мг при целевой скорости 30 мг/мин, затем 8 мг/мин до 120 мин (960 мг) 	<ul style="list-style-type: none"> • Восстановление анти-Ха-эффектов в течение 2 ч после завершения инфузии • Риск тромбоэмболии (инфаркт миокарда и ишемический инсульт) • Приливы • Лихорадка
<p>Прямые ингибиторы тромбина:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дабигатран 	4Ф-КПК	25–50 ед/кг в зависимости от фактической массы тела	<ul style="list-style-type: none"> • Гепарин-индуцированная тромбоэмболия • Риск тромбоэмболии
	Идаруцизумаб	5 г в/в болюсно (две отдельные дозы по 2,5 г, разведенные во флаконах по 50 мл)	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоэмболический риск
НФГ и НМГ	Протамина сульфат	<p>При отмене НФГ: 1 мг на каждые 100 ед при использовании в течение 2–4 часов после последнего воздействия НФГ.</p> <p>При отмене НМГ: 1 мг на каждый 1 мг, введенный в течение предшествующих восьми часов.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции
<p>Прямые ингибиторы тромбина:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аргатробан; • Бивалирудин; • Фондапаринукс 	рFVIIa	70–90 мкг/кг	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции

4Ф-КПК — концентраты четырехфакторного протромбинового комплекса;

ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения;

НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин;

рFVIIa — рекомбинантный фактор VIIa.

3. Будущие направления

Кровотечения остаются основным осложнением пероральной антитромботической терапии. Учитывая повышенную летальность от опасных для жизни кровотечений, связанных с терапией антитромботическими препаратами, и растущее число принимающих их пациентов, в настоящее время разрабатываются несколько новых реверсивных агентов. Цирапарантаг (*арипазин/PER-997*) представляет собой небольшой водорастворимый синтетический катион, который связывается с ППАК, НФГ и НМГ с помощью нековалентных водородных связей и электростатических взаимодействий [47]. На крысах показано, что в течение 30 минут после введения PER-977 уменьшает кровотечение после передозировки ривароксабана, апиксабана, эдоксабана и дабигатрана [47]. Болюсное в/в введение 300 мг PER-977 добровольцам, которые либо не получали, либо предварительно получали 60 мг эдоксабана в рамках исследования фармакокинетики/фармакодинамики с повышением дозы (100–300 мг), восстановило нормальное время свертывания цельной крови за 10–30 минут, и эффект сохранялся в течение более 24 часов [48]. Ожидается, что в ближайшем будущем два крупных исследования (*NCT02207257* и *NCT01826266*) позволят лучше изучить дозирование, эффективность и безопасность PER-977.

4. Заключение

Применение антикоагулянтов и антиагрегантных препаратов для лечения и профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний становится все более широким. Основным побочным эффектом этих препаратов остается возникновение кровотечений. В случае жизнеугрожающего кровотечения в условиях неотложной помощи показана их немедленная отмена. Стратегии и препараты для такой отмены в дальнейшем будут продолжать развиваться.

