

# Реверсия антикоагулянтов

February 27, 2021

## Размышления о подходах к реверсии антикоагуляции

*На сколько выражена коагулопатия больной?*

- Критические пациенты часто имеют несколько коагулопатий (например, тромбоцитопения плюс супратерапевтическое МНО на варфарине). Оцените все получаемые лекарства и лабораторные данные коагуляции, чтобы получить общее представление о том, насколько коагулопатичен пациент.
- Для пациентов с циррозом печени или диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) традиционные параметры свертывания (например, МНО) не обязательно отражают истинное состояние свертывания. В этой ситуации тромбоэластография (ТЭГ) может быть более точной.

*Особенности фармакологии*

- Просмотрите все лекарства, которые принимает пациент, которые могут повлиять на свертываемость крови (включая безрецептурный аспирин или аспиринсодержащие продукты).
- Определите, какие дозы лекарств принимает пациент и когда он принимал их в последний раз.

*Почему пациент изначально получал антикоагулянты?*

- Большинство пациентов проходят антикоагулянтную терапию по поводу фибрилляции предсердий или тромбоза глубоких вен. Кратковременное прерывание обычно безопасно.
- Некоторые пациенты подвергаются антикоагуляции при состояниях более высокого риска (например, механический митральный клапан, который имеет высокий риск тромбоза). Это может изменить соотношение риска и выгоды.

*Насколько важна реверсия антикоагулянта?*

- Опасное для жизни кровотечение требует агрессивной нормализации параметров свертывания крови, но незначительное кровотечение может реагировать на местное лечение.
- Недостаточно данных, что умеренно повышенное МНО коррелирует с пост-процедуральным кровотечением после многих процедур (например, УЗИ-направленная катетеризация центральной вены или торакоцентез). Реверсирование антикоагуляции при незначительных процедурах может оказаться ненужным.

## **Варфарин: экстренная реверсия**

*Оценка и цель*

- Оценивается путем измерения МНО.

- Обратите внимание, что предоперационное МНО плохо коррелирует с риском кровотечения. Для большинства процедур (например, торакоцентез), МНО <2 является адекватным.

#### *Внутривенное введение витамина К*

- Вероятно, наиболее важной интервенцией для реверсии варфарина является витамин К.
- 10 мг следует вводить внутривенно, как можно скорее (инфузия в течение 30 минут).
- а) СЗП или концентрат протромбина (PCC) будут работать только в течение ~8 часов.
- б) Витамин К выполнит свою работу после того, как СЗП/РСС исчезнет. Витамину К требуется 6-12 часов, чтобы начать работать, поэтому его нужно давать заранее, одновременно с СЗП или РСС.
- Внутривенное введение витамина К теоретически может вызвать анафилактоидную реакцию при быстром введении.
  - а) Это чрезвычайно редко (~1/30 000 пациентов)(22315259).
  - б) Это анафилактоидная реакция (не анафилактическая), поэтому ее можно избежать, вводя витамин К медленно (например, более 30 минут).
  - - (Анафилактоидная реакция происходит из – за того, что препарат непосредственно стимулирует тучные клетки к высвобождению гистамина - в отличие от анафилактической реакции, которая включает антитела IgE. Анафилактоидные реакции могут протекать аналогично анафилактическим реакциям и могут лечиться аналогично. Однако анафилактоидные реакции, как правило, менее выражены, и их можно избежать, медленно вводя препарат.)
  - в) Страх перед анафилактоидной реакцией никогда не должен быть препятствием для внутривенного введения витамина К пациентам, которые в нем нуждаются.
  - - Если вы напуганы вероятностью этой реакции, то вливайте витамин К очень медленно (например, в течение часа). Анафилактоидная реакция связана со скоростью, поэтому вероятность тяжелой неблагоприятной реакции при такой медленной скорости равна нулю.
- Другие доступы уступают для экстренной реверсии:
  - а) Подкожное введение имеет неустойчивую абсорбцию.
  - б) Внутримышечное введение может вызвать образование гематомы.
  - в) Пероральное введение имеет медленную абсорбцию.
- *Концентрат протромбинового комплекса (PCC)*
- Предпочтительное средство при жизнеугрожающих, больших кровотечениях (22315259).

- Преимущества по сравнению со свежемороженой плазмой перечислены ниже (единственным недостатком РСС является стоимость).
  - а) Меньший объем, что снижает риск перегрузки объема.
  - б) Более быстрая реверсия (низкий объем РСС позволяет полностью выполнить реверсию менее чем за 30 минут).
  - в) Более последовательная реверсия, чем свежемороженая плазма.
  - г) Нет необходимости размораживать и совмещать перед введением.
  - д) Отсутствие риска острого повреждения легких, связанного с переливанием крови (TRALI).
- Традиционное дозирование:
  - МНО 2-4: 25 единиц/кг (макс. 2500 единиц)
  - МНО 4-6: 35 единиц/кг (макс. 3500 единиц)
  - МНО >6: 50 ЕД/кг (максимум 5000 единиц)
- Появляются новые доказательства того, что фиксированная дозировка эффективна и менее затратна. Протокол фиксированной дозы основан на протоколе [Scott Dietrich at the University of Colorado](#).
  - а) Начальная доза:
    - - Если масса пациента >95 кг или МНО >7,5, дайте 2000 единиц.
    - - В противном случае дайте 1500 единиц (может быть дано немедленно, даже до результатов МНО, в некоторых чрезвычайных ситуациях).
  - б) Повторите МНО через 10-60 минут после введения концентрата протромбинового комплекса. Если повторный МНО >2, рассмотрите дополнительные 500-1000 единиц.
- *Свежемороженая плазма (СЗП)*
- Альтернатива РСС, которая может быть использована для менее острого кровотечения.
- Доза зависит от повышения МНО:
  - а) Разумная начальная доза может составлять ~10-15 мл/кг с последующим контролем МНО.
  - б) Одна единица СЗП составляет 250 мл, поэтому 10-15 мл/кг приравниваются примерно к 3-4 единицам СЗП.
- СЗП содержит факторы свертывания в обычных концентрациях (он не содержит концентрированных уровней факторов свертывания). Это делает невозможным восстановление МНО пациента до 1,0 (для этого потребуется бесконечное количество СЗП). На практике достичь МНО ниже ~1,7 невозможно. Учитывая риски СЗП, нецелесообразно давать СЗП пациенту, у которого МНО составляет 1,7 или ниже (16753596).

### **Варфарин: неургентное супратерапевтическое МНО**

Обычно встречаются пациенты с супратерапевтическим МНО без кровотечения. Ниже приводится общая рубрика, которая может помочь

в лечении. Однако это не основано на веских доказательствах. Самое главное, что лечение должно быть индивидуализировано на основе специфических для пациента факторов (например, факторов риска кровотечения/свертывания крови и т. д.).

#### INR management in the absence of bleeding or planned procedure

INR	Management
INR 3-5	Hold warfarin
INR 5-7.5	Hold warfarin, 1 mg Vitamin K PO
INR 7.5-10	Hold warfarin, 2.5 mg Vitamin K PO
INR >10	Hold warfarin 5 mg Vitamin K PO*

\*IV route may be substituted if patient is NPO.

Never give vitamin K intramuscularly or subcutaneously!

-The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

#### Прямой ингибитор тромбина: Дабигатран

##### Лабораторная оценка уровня лекарства

- Грубый метод = АпТВ
- а) Нормальный АпТВ выступает против клинически значимого эффекта дабигатрана, но не исключает такой возможности.
- Лучший метод = Тромбиновое время (ТВ)
- а) Хорошая корреляция с уровнем дабигатрана, но может быть неизмеримо повышена при терапевтических концентрациях дабигатрана.
- б) Нормальное тромбиновое время исключает клинически значимый эффект дабигатрана (31339254).
- в) Доступность может варьироваться.

##### Фармакология

### Pharmacology of Direct Thrombin Inhibitors & Xa-inhibitors

	Bivalirudin	Argatroban	Dabigatran (Pradaxa®)	Fondaparinux	riveroXABAN (Xarelto®)	apiXABAN (Eliquis®)	edoXABAN (Savaysa®)
Mechanism	Direct thrombin inhibitor	Direct thrombin inhibitor	Direct Thrombin Inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor
Route	IV infusion	IV infusion	oral	subcutaneous	oral	oral	oral
Half-life	25 minutes	40 minutes	12-17 hours (Doubles if GFR <30 ml/min)	17-21 hours	6-9 hours (11-13 in elderly)	9-14 hours	10-14 hours
Renal excretion (%)	20%	20%	80%	80%	66%	25%	50%
Removal by dialysis	~25%	~20%	~65%	No	No	No	~25%
Crude lab measurement	PTT	PTT	PTT	INR	INR	INR	INR
Preferred lab measurement			Thrombin time	Anti-Xa level*	Anti-Xa level*	Anti-Xa level*	Anti-Xa level*
Antidote	PCC can be attempted (but dubious efficacy)		Idarucizumab	Four-factor PCC (possibly Adnexasan Alfa if available for oral agents)			

\*Any anti-Xa level can be used (e.g. those designed to measure the level of unfractionated heparin or low molecular-weight heparin). The most readily available assay will often be an anti-Xa level designed to measure unfractionated heparin (which may be available STAT in hospitals using this assay to titrate heparin infusions).

The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

#### Лечение: идаруцизумаб (PRAXBIND)

- Моноклональное антитело связывает и инактивирует дабигатран
- **Возможные показания к реверсированию** (помимо наличия сильного кровотечения или плановой процедуры)
  - а) Последняя доза, принятая в течение <12 часов (при нормальной функции почек)
  - (b) Значительно увеличенное АчТВ и/или тромбиновое время (особенно тромбиновое время >25 секунд)
- Доза
  - а) В общей сложности 5 грамм обычно достаточно. Обычно это делается в виде двух отдельных доз по 2,5 мг
  - б) Однако для пациентов с необычно высоким уровнем дабигатрана (например, впервые возникшая почечная недостаточность с накоплением препарата) существует вероятность того, что могут потребоваться дополнительные дозы.
- Мониторинг
  - а) Следите за АпТВ (или тромбиновым временем, если таковое имеется) и клиническими признаками кровотечения. Риски и преимущества повторного дозирования остаются неизвестными.
- Побочные эффекты могут включать гипокалиемию, делирий, лихорадку.
- Относительно этого препарата имеется мало качественных доказательств.
- Подробнее о idarucizumab на [Medscape](#).

#### Лечение: гемодиализ

- Благодаря низкому проценту связывания с белками дабигатран может быть удален с помощью диализа (в то время как другие препараты этого сделать не могут).
- Диализ может быть рассмотрен, если идаруцизумаб недоступен.

## Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, фондапаринукс)

### Лабораторная оценка уровня лекарств

- Грубый метод = МНО
  - а) Ориентировочный анализ
  - б) Нормальное МНО выступает против значимого уровня препарата, но не исключает этого полностью (31317796).
- Лучший анализ = Уровень анти-фактора Ха
  - а) Анти-Ха активность хорошо коррелирует с уровнем препарата, но не обязательно с антикоагулянтным эффектом (31339254).
  - б) Нормальный уровень анти-Ха исключает наличие клинически значимых ингибиторов Ха (но не дабигатрана). Можно использовать любой анализ анти-Ха (например, анализы, предназначенные для использования с нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином) (30916798).
  - в) Доступность и время выполнения могут варьироваться, что ограничивает его использование в экстренных ситуациях.

### Фармакология

Pharmacology of Direct Thrombin Inhibitors & Xa-inhibitors

	Bivalirudin	Argatroban	Dabigatran (Pradaxa®)	Fondaparinux	riveroXABAN (Xarelto®)	apiXABAN (Eliquis®)	edoXABAN (Savaysa®)
Mechanism	Direct thrombin inhibitor	Direct thrombin inhibitor	Direct Thrombin Inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor
Route	IV infusion	IV infusion	oral	subcutaneous	oral	oral	oral
Half-life	25 minutes	40 minutes	12-17 hours (Doubles if GFR <30 ml/min)	17-21 hours	6-9 hours (11-13 in elderly)	9-14 hours	10-14 hours
Renal excretion (%)	20%	20%	80%	80%	66%	25%	50%
Removal by dialysis	~25%	~ 20%	~ 65%	No	No	No	~25%
Crude lab measurement	PTT	PTT	PTT	INR	INR	INR	INR
Preferred lab measurement			Thrombin time	Anti-Xa level*	Anti-Xa level*	Anti-Xa level*	Anti-Xa level*
Antidote	PCC can be attempted (but dubious efficacy)		Idarucizumab	Four-factor PCC (possibly Adnexasan Alfa if available for oral agents)			

\*Any anti-Xa level can be used (e.g. those designed to measure the level of unfractionated heparin or low molecular-weight heparin). The most readily available assay will often be an anti-Xa level designed to measure unfractionated heparin (which may be available STAT in hospitals using this assay to titrate heparin infusions).

©The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

### Лечение: PCC

- В целом
  - а) Обычно рекомендуется как основное средство для реверсии (с доказательствами in vitro и некоторыми клиническими данными).
  - б) Обычно работает в течение ~6-8 часов. В зависимости от фармакологии анти-Ха агента, ПОАК может продержаться дольше этого, вызывая ребаунд кровотечения.
  - в) Противопоказан пациентам с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе (содержит небольшое количество гепарина).
- Различные схемы дозирования

- (1) Мэрилендский алгоритм шоковой травмы рекомендует 50 единиц/кг или максимум 5000 единиц (2789493)
  - (2) Альтернативный подход состоит в том, чтобы дать 25 ед/кг, а затем следовать клинически и повторить МНО. Эта доза может быть повторена, если гемостаз не достигнут.
  - (3) Можно использовать фиксированную дозировку, 2000 единиц. Преимущество этой стратегии в том, что она проста и имеет наилучшую доказательную базу (30916798).
  - Мониторинг
    - а) Контролируйте МНО после введения РСС, а затем через каждые 6ч. Отскок МНО может быть признаком снижения эффективности РСС (но это остается неясным).
  - *Лечение: Андексанет Альфа ??*
  - Специально разработан в качестве реверсивного агента для Ха-ингибиторов.
  - Клинические данные ограничены, а это средство безумно дорого.
  - Многие больницы решили не включать это вещество в свои формуляры.
- <https://emcrit.org/ibcc/anticoagulant-reversal/>

### **Тромболитики (например, tPA (тканевой активатор плазминогена, алтеплаза))**

#### *фармакология алтеплазы*

- Алтеплаза имеет очень короткий период полураспада, поэтому она исчезает из крови в течение нескольких минут.
- Даже после того, как алтеплаза покинула кровоток, уровень многих факторов свертывания (особенно фибриногена) значительно снижается. Поэтому эффекты алтеплазы длятся гораздо дольше, чем работают молекулы **tPA**.
- *Реверс tPA?*

- Начальный коктейль:
  - а) 10 единиц криоглобулина
  - б) 2 единицы свежзамороженной плазмы
  - в) Транексамовая кислота: 1 грамм внутривенного болюса, затем 1 грамм инфузии в течение следующих 8 часов.
  - г) В случае крайней необходимости также можно добавить 6 единиц тромбоцитов
- Повторите исследование коагуляции и добавьте замещающие перпараты по мере необходимости для устранения недостатков. Возможно, было бы разумно нацелиться на несколько более высокий уровень фибриногена, чем обычно (например, фибриноген > 200 мг/дл).

### **Протамин для реверсирования гепарина и НМГ**

#### *Общий подход*

- Протамина может вызвать анафилаксию или легочную гипертензию.
- В большинстве случаев кровотечения из-за инфузии гепарина достаточно прекратить инфузию.
- Протамин можно рассматривать при тяжелых кровотечениях (например, гепарин-ассоциированных внутричерепных кровоизлияниях).

#### Доза ([Medscape](#))

- Общие правила
  - а) Обычно избегайте давать более 50 мг за раз.
  - б) Давать медленно в течение 15 минут (быстрое введение может вызвать гипотензию, брадикардию и анафилактоидную реакцию).
- Реверсирование гепарина, вводимого болюсно:
  - а) Гепарин введенный < 30 минут: 1 мг протамина на 100 единиц гепарина
  - б) Гепарин, введенный 30-60 минут назад: 0,5-0,75 мг протамина на 100 единиц гепарина
  - в) Гепарин, введенный 60-120 минут назад: 0,375-0,5 мг протамина на 100 единиц гепарина
  - г) Гепарин, введенный 2-6 часов назад: 0,25-0,375 мг протамина на 100 единиц гепарина
- Реверсирование инфузии гепарина:
  - а) Определите количество гепарина, инфузировавшегося за последние два часа (обычно скорость инфузии умножают на два).
  - б) Дайте 1 мг протамина на 100 единиц гепарина, которые пациент получил за последние два часа.
- Доза, необходимая для реверсии эноксапарина
  - а) Эноксапарин введенный < 8 часов: 1 мг протамина на 1 мг эноксапарина. Если кровотечение продолжается, можно дать дополнительно 0,5 мг протамина на мг эноксапарина.
  - б) Эноксапарин введенный 8-12 часов назад: 0,5 мг протамина на 1 мг эноксапарина.
  - в) Эноксапарин, введенный >12 часов назад: Протамин менее вероятно будет полезен.
- Доза, необходимая для реверсии дальтепарина или тинзапарина
  - а) Дальтепарин или тинзапарин введенный <4 часов: 1 мг протамина на 100 единиц дальтепарина или тинзапарина. Можно повторить половину этой дозы через четыре часа.
  - б) Введенный 4-8 часов назад: 0,5 мг протамина на 100 ед дальтепарина или тинзапарина.
- Мониторинг
  - а) Протамин действует ~2 часа, поэтому может потребоваться несколько доз (особенно для низкомолекулярного гепарина).



- б) Реверсирование нефракционированного гепарина: контролируйте АЧТВ через 10 мин после введения протамина, затем снова через 2-8 часов.
- в) Реверсия эноксапарина:
  - Следите за уровнем Ха после введения протамина, а затем каждые 2 ч. Можно рассмотреть вопрос о повторной дозировке 0,5 мг протамина на мг эноксапарина, если кровотечение не прекращается (максимум 25 мг).
  - Обратите внимание, что протамин реверсирует эноксапарин только на ~50%.

### Реверсия антитромбоцитарных агентов

#### Pharmacology of antiplatelet agents

Drug	Mechanism	Time to antiplatelet effect	Serum half-life	Irreversible inhibition of platelet?
Aspirin	COX 1-inhibitor	<60 minutes	0.5-3 hours	Irreversible inhibition
NSAIDs	COX 1-inhibition	Varies with specific agent		Reversible inhibition.
Clopidogrel	P2Y12 inhibitor	<2 hours	6-8 hours	Irreversible inhibition
Prasugrel	P2Y12 inhibitor	<30 minutes	4-7 hours	Irreversible inhibition
Ticagrelor	P2Y12 inhibitor	<30 minutes	7-9 hours	Reversible inhibition
Cangrelor	P2Y12 inhibitor	<5 minutes	3-6 minutes	Reversible inhibition
Vorapaxar	PAR-1 antagonist	Several days	8 days	Reversible inhibition
Abciximab	GP IIb/IIIa inhibitor	<10 minutes	10-30 minutes	Irreversible inhibition
Eptifibatide	GP IIb/IIIa inhibitor	<5 minutes	2.5 hours	Reversible inhibition
Tirofiban	GP IIb/IIIa inhibitor	<5 minutes	2 hours	Reversible inhibition
Dipyridamole	PDE inhibitor	<60 minutes	12 hours	Reversible inhibition
Cilostazole	PDE inhibitor	<6 hours	12 hours	Reversible inhibition

-The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

#### Оценка эффекта антитромбоцитарных препаратов

- Это невозможно сделать большинством методов. В частности, тромбоцитарные агенты не влияют на обычные коагуляционные тесты или стандартную тромбоэластографию (ТЭГ).

- Существует множество анализов для оценки функции тромбоцитов, но большинство из них имеют плохую доступность или длительное время выполнения. Наиболее полезными методами для экстренного использования могут быть следующие:
  - (1) Функциональный анализ тромбоцитов (PFA) – широко доступный, полезный для оценки эффекта аспирина.
  - (2) Тромбоэластография с картированием тромбоцитов – может быть лучше для ингибиторов P2Y<sub>12</sub>.
- На практике решение о применении реверсирующих агентов приходится принимать при отсутствии каких-либо лабораторных данных о функции тромбоцитов. Таким образом, наилучшим подходом к оценке функции тромбоцитов может быть анамнез, является ли пациент приверженцем антитромбоцитарных препаратов и когда была принята последняя доза.

#### *Обзор антитромбоцитарных агентов*

- Нет никакого специфического “реверсирующего” агента, который действительно противодействовал бы этим лекарствам.
- Лекарства которые кажутся самыми безопасными, быстрыми и эффективными:
  - (1) Десмопрессин (DDAVP), возможно, является передовым агентом для улучшения функции тромбоцитов. Он широко рекомендуется в рекомендациях по реверсии тромбоцитов.
  - (2) Транексамовая кислота также может улучшить функцию тромбоцитов. Доказательства имеют справедливое качество, хотя и не являются надежными. Однако транексамовая кислота недорогая, в целом безопасная и широко доступная.
- Фибриноген или криопреципитат – цель на более высокий уровень, чем обычно, но доказательств этого мало.
- Переливание тромбоцитов – хотя это часто рекомендуется, фактические данные на самом деле не подтверждают этого. Учитывая многочисленные риски, это может быть вредно во многих ситуациях.

#### *(1) десмопрессин (DDAVP) улучшает функцию тромбоцитов*

- Общее
  - а) DDAVP улучшает функцию тромбоцитов различными способами (возможно, в первую очередь за счет увеличения высвобождения фактора фон Виллебранда и фактора VIII из эндотелия). фактор фон Виллебранда связывает рецептор GPIIb-IIIa на тромбоцитах, вызывая агрегацию тромбоцитов.
  - б) DDAVP, по-видимому, функционирует как неспецифический усилитель функции тромбоцитов, который может быть использован в различных ситуациях. Традиционно десмопрессин использовался для противодействия уремической дисфункции тромбоцитов (25933676). Данные также свидетельствуют о улучшении функции

тромбоцитов у пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты, включая ингибиторы P2Y<sub>12</sub> (18068065, 1434725, 8330156).

- Внутрочерепное кровоизлияние
- а) Ретроспективное исследование пациентов с внутрочерепным кровоизлиянием на антитромбоцитарной терапии показало, что применение DDAVP коррелирует с более низкими показателями расширения зоны кровоизлияния (31567345). Рекомендации по нейрореанимации предполагают рассмотрение однократной дозы DDAVP для пациентов с внутрочерепным кровоизлиянием на антитромбоцитарных препаратах (26714677).
- Доза (монография Medscape на Десмопрессин [here](#))
- а) 0,3 мкг/кг внутривенно инфузируют в течение 20-30 минут.
- б) Может быть повторен каждые 12 ч до 6 доз, но вероятность осложнений со временем может увеличиться (особенно гипонатриемия). На практике DDAVP обычно назначают только в виде разовой дозы.
- Побочные эффекты
- (1) Блокирует почечную экскрецию свободной воды, что может привести к гипонатриемии. Этого можно избежать, ограничив прием воды при одновременном приеме десмопрессина.
- (2) Гипотензия, по – видимому, имеет место - это было продемонстрировано в метаанализе (27893176). В условиях интенсивной терапии это вполне возможно; основная проблема может заключаться в неправильном приписывании гипотензии кровоизлиянию (например, использование ее в качестве триггера для инициации протокола массивного переливания крови). Гипотензию можно предотвратить или уменьшить более медленным введением.
- (3) Тромбоз -это теоретический риск. Однако самый последний метаанализ не выявил увеличения числа тромботических событий (27893176).

*(2) транексамовая кислота (ТХА) ?*

- Транексамовая кислота ингибирует превращение плазминогена в плазмин. Транексамовая кислота обычно рассматривается как ингибитор фибринолиза, но на самом деле эффект гораздо больше. Например, плазмин участвует в генерации брадикинина, поэтому транексамовая кислота может играть определенную роль в лечении опосредованного брадикинином ангионевротического отека. Плазмин также разрушает рецепторы гликопротеина Ib на поверхности тромбоцитов, ухудшая их способность взаимодействовать с фактором фон Виллебранда (30474416). Предотвращая это взаимодействие, транексамовая кислота потенциально может улучшить функцию тромбоцитов.

- Некоторые исследования показывают, что транексамовая кислота может улучшить функцию тромбоцитов, особенно в контексте антитромбоцитарных препаратов:
- а) Два исследования с участием пациентов с АКШ показали, что транексамовая кислота улучшает функцию тромбоцитов *in vitro* среди пациентов, получавших антитромбоцитарную терапию (20962655, 27388281).
- б) Три проспективных РКИ с участием пациентов с АКШ показали, что транексамовая кислота может уменьшить оперативную кровопотерю у пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты (31363394, 22033349, 23426385).
- Транексамовая кислота широко не рекомендуется для реверсии антитромбоцитарных препаратов. Тем не менее, она широко доступна, относительно недорога, безопасна и в целом имеет благоприятный профиль для использования при различных типах кровотечений. Соотношение риска и пользы, вероятно, более благоприятно для транексамовой кислоты, чем для переливания тромбоцитов (подробнее об обоих этих методах лечения ниже).  
(3) *цель на более высокий уровень фибриногена ??*

- Тромбоциты взаимодействуют с фибриногеном, образуя сгусток. Таким образом, повышенная активность либо тромбоцитов, либо фибриногена в определенной степени может компенсировать дефицит другого.
- Доказательств использования фибриногена для реверсии антитромбоцитарных агентов практически нет. Однако одно исследование, которое исследовало это, подтвердило, что повышение уровня фибриногена может увеличить плотность сгустка крови, обработанной антитромбоцитарными агентами, это было измерено с помощью тромбозластографии (28159767).
- Оптимальная цель фибриногена у пациента с кровотечением является спорной (различные рекомендации рекомендуют значения в диапазоне ~150-200 мг/дл). Для пациента, принимающего антитромбоцитарные препараты и страдающего кровотечением, может быть разумно нацелиться на более высокий уровень фибриногена, чем обычно.

*Переливание тромбоцитов и почему это вообще не очень мудрая идея*

*Когда мы можем ожидать, что экзогенные тромбоциты помогут реверсировать антитромбоцитарные агенты?*

- С фармакологической точки зрения переливание тромбоцитов имело бы наибольший смысл при соблюдении следующих условий:

- (#1) Антитромбоцитарный препарат должен вызывать перманентное угнетение функции тромбоцитов (препараты, которые делают это, включают аспирин, клопидогрел и прасугрел).
- (#2) Сам антитромбоцитарный препарат уже должен быть выведен из организма (в противном случае остаточный препарат может вызвать ингибирование новых тромбоцитов).
- (#3) Необходим немедленный гемостаз (например, при внутричерепном кровоизлиянии).
- Основываясь на этих принципах, мы можем теоретически стратифицировать прогнозируемую эффективность трансфузии тромбоцитов для общих антитромбоцитарных агентов следующим образом:
  - #1 = Наиболее эффективен для аспирина. Этот препарат вызывает постоянное угнетение функции тромбоцитов и имеет короткий период полувыведения.
  - #2 = средний эффект клопидогрела. Этот препарат вызывает постоянное угнетение функции тромбоцитов, но имеет умеренный период полувыведения - 6 часов. Таким образом, если пациент принимал дозу клопидогрела в течение последних 6-12 часов, остаточный препарат может мешать переливанию тромбоцитов.
  - #3 = Минимальный эффект для тикагрелора. Тикагрелор является обратимым ингибитором тромбоцитов, поэтому ингибирование тромбоцитов является отражением уровня тикагрелора в сыворотке крови в реальном времени. Перелитые тромбоциты будут ингибироваться тикагрелором вместе с нативными тромбоцитами – добавляя мало пользы (30395148).

#### *Клинические доказательства: PATCH trial*

- Это многоцентровое РКИ, посвященное применению трансфузии тромбоцитов у пациентов со спонтанным внутричерепным кровоизлиянием, принимавших антитромбоцитарные препараты. ~ 90% пациентов принимали аспирин, при этом относительно немногие пациенты использовали ингибиторы P2Y12. Короче говоря, это именно та ситуация, когда мы ожидаем, что переливание тромбоцитов будет полезным.
- Исследование не выявило никакой пользы от переливания тромбоцитов – на самом деле пациенты, получавшие тромбоциты, имели худшие неврологические исходы и тенденцию к большему кровотечению.
- Это чрезвычайно важное исследование, которое напоминает нам, что мы не можем предполагать, что переливание тромбоцитов обратит действие антитромбоцитарных препаратов.
- а) Больше количество тромбоцитов не означает лучшие исходы.

- Пациенты, перенесшие нейрохирургическую операцию, были исключены из исследования, так что это одно из потенциальных ограничений.

*Понимание исследования PATCH: почему переливание тромбоцитов не улучшает клинические исходы у пациентов, которым назначают антитромбоцитарные препараты*

- Исследование PATCH было немного неожиданным, но оглядываясь назад, возможно, это не должно было быть так. В литературе имеются многочисленные свидетельства того, что переливание тромбоцитов не очень хорошо подходит для реверсии антитромбоцитарных препаратов. Ниже приведены некоторые причины, по которым переливание тромбоцитов может не сработать клинически.
- (1) Многие пациенты, которым назначают антитромбоцитарные препараты, не испытывают клинического ингибирования тромбоцитов.:
  - а) Некоторые пациенты не являются адептами и просто не принимают лекарства.
  - (б) У некоторых пациентов может измениться метаболизм препарата, что приводит к неэффективности антитромбоцитарного средства (особенно в случае клопидогрела).
- (2) У пациентов, у которых тромбоциты действительно ингибированы, переливание тромбоцитов часто не вызывает существенного улучшения функции тромбоцитов! Этот результат был найден несколькими исследованиями (30814031, 27653814, 26553698, 24256671). Это можно объяснить следующим образом:
  - а) Особенно при применении новых антитромбоцитарных препаратов, более длительный период полувыведения может привести к персистенции препарата в организме. Остаточное действие антитромбоцитарных препаратов может вызвать дисфункцию перелитых тромбоцитов.
  - (б) Перелитые тромбоциты могут быть не так эффективны, как нормальные тромбоциты, из-за изменений, которые происходят во время хранения.
  - (в) Вполне возможно, что даже если функциональные тромбоциты переливаются пациенту, дисфункциональные тромбоциты все равно мешают и ухудшают коагуляцию.
- (3) Функция тромбоцитов является лишь одним из многих факторов, определяющих клинический исход. Другие факторы могут быть более важными (например, уровень фибриногена, кровяное давление, особенности анатомического поражения, которое кровоточит).
- (4) Переливание тромбоцитов имеет несколько рисков (например, реакция на переливание, TRALI, высвобождение цитокинов, инфекция, подавление синтеза нативных тромбоцитов). Они могут служить противовесом любой потенциальной выгоде.

## *Возможные предпосылки для переливания тромбоцитов*

- Последнее слово еще предстоит написать относительно использования переливания тромбоцитов для реверсии антитромбоцитарных препаратов. Рутинное использование переливания тромбоцитов, безусловно, кажется ошибочным. Однако могут возникнуть ситуации, когда переливание тромбоцитов является разумным (например, хирург или интервенционный консультант твердо считает, что тромбоциты необходимы).
- Предложены четыре предпосылки, которые могли бы определить пациентов, которым потенциально может быть полезно переливание тромбоцитов:
- (1) Пациент принимает антитромбоцитарное средство, которое вызывает постоянное ингибирование тромбоцитов (например, аспирин, клопидогрел или прасугрел).
- (2) Последняя доза лекарства в идеале должна быть ранее  $>3$  периодов полураспада. В противном случае остаточный препарат может ингибировать переливание тромбоцитов.
- (3) Имеются лабораторные данные о ингибции тромбоцитов пациента (если имеются лабораторные данные функции тромбоцитов и время позволяет их оценку).
- (4) Существует значительный постоянный гемостатический стресс (например, активное кровотечение или запланированные процедуры).

### **Транексамовая кислота**

Новые данные свидетельствуют о том, что транексамовая кислота может быть полезна при кровотечениях по различным причинам (например, травма, послеродовое кровотечение, ортопедическая хирургия)(28432428). Многочисленные крупные РКИ и метаанализы показывают, что она безопасна и потенциально полезна. Ниже приводится обсуждение транексамовой кислоты.

### *Потенциальные показания к внутривенному введению транексамовой кислоты*

- Травма (CRASH-2)
- Послеродовое кровотечение (WOMAN)
- Периоперационные кровотечения (особенно кардиоторакальная и ортопедическая хирургия)
- Желудочно-кишечные кровотечения (в ограниченные доказательства; HALT-IT продолжается)
- Внутрочерепное кровоизлияние (более низкая частота расширения гематомы; 30741383, 29778325)
- Лабораторные признаки гиперфибринолиза; Кровотечение после фибринолитической терапии (например, альтеплазы)
- Протокол массивной трансфузии

- Пациенты, принимающие антитромбоцитарные препараты (обсуждалось выше)

#### *Фармакология*

- Выводится с мочой в неизменном виде.
- Период полураспада ~3 часа.
- Внутривенно транексамовую кислоту следует вводить медленно в течение 10-20 минут (во избежание гипотензии).

#### *Предостережения и относительные противопоказания*

- Судороги в анамнезе (возможно снижение порога судорожной готовности)
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- Пациент с высоким риском развития венозной тромбоэмболии
- Терминальная стадия почечной недостаточности

#### *Дозирование*

- Обычно:
  - (i) Нагрузочная доза = 1 грамм в виде медленного внутривенного болюса в течение 10 минут
  - (ii) Поддерживающая доза(ы) = 1 грамм внутривенно в виде постепенной инфузии в течение 8 часов. Должно быть начато сразу же после нагрузочной дозы. Поддерживающая доза часто повторяется три раза, чтобы создать непрерывную инфузию в течение 24 часов.
- При почечной недостаточности: Увеличьте интервал времени между дозировками (95% выводится с мочой).

#### **Пре-процедуральный менеджмент коагуляции для процедур в интенсивной терапии**

##### *Основы*

- Большинство прикроватных процедур в ОРИТ имеют относительно низкий риск кровотечения и не требуют агрессивного реверсирования коагуляции (исключение составляет люмбальная пункция). Профилактическая оптимизация коагуляции, как правило, обусловлена страхом, а не доказательствами.
- Пожалуйста, обратите внимание на приведенное выше обсуждение бесполезности назначения СЗП пациентам с МНО 1,7 или ниже.
- Тромбоэластография продемонстрировала способность направлять гемостатическое замещение в операционной. Если вы сомневаетесь в необходимости замещения факторов, заказ тромбоэластограммы может дать “второе мнение.”

##### *Катетеризация центральной вены*

- Процедура должна проводиться опытным оператором с использованием ультразвукового наведения.



- Не пытайтесь проводить процедуру, если нет хорошего ультразвукового обзора (например, четкой визуализации вены и дифференциации вены и артерии).
- Оптимизация коагуляции не помогает снизить риск. Главное - избежать прокола артерии.

#### *Плевральные процедуры*

- Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что торацентез безопасен, если количество тромбоцитов более 20 000 или МНО менее 2 (23493971).
- Главное - избегать повреждения межреберной артерии. Это может быть достигнуто следующим образом:
  - а) Избегайте торацентеза вблизи позвоночника.
  - б) Держитесь ближе к верхнему краю ребра.
  - в) Когда это возможно, ультразвук может быть использован для визуализации межреберной артерии. Это позволяет заранее идентифицировать aberrantные сосуды и избегать их.
  - г) По мере продвижения шприца должно происходить непрерывное разрежение в шприце. Если в шприце появляется артериальная кровь, вынимайте! Не продвигайтесь в плевру (это может создать артериально-плевральный свищ).

#### *Парацентез*

- Парацентез у пациентов с повышенным МНО и тромбоцитопенией является устоявшейся процедурой.
- Предотвращение кровотечения должно быть достигнуто следующим образом:
  - а) Используйте иглу с очень маленьким отверстием (например, иглу для люмбальной пункции 24 G, разумеется, с удаленным стилетом).
  - б) Перед выполнением процедуры используйте УЛЬТРАЗВУК с доплером, чтобы убедиться, что поблизости нет артерий. Нижние эпигастральные артерии в идеале должны быть идентифицированы и избегаться, так как любая травма этих артерий может вызвать массивное перитонеальное кровоизлияние.

#### *Резюме*

## Rapid guide to anticoagulant reversal in hemorrhage

Medication	Reversal
Warfarin	<p><b>Investigation:</b> INR</p> <p><b>Reversal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg IV vitamin K over 30 minutes <i>*plus*</i> either PCC or fresh frozen plasma</li> <li>- PCC is front line: <ul style="list-style-type: none"> <li>Usually fixed dose PCC (1500 Units), repeat INR in 30 minutes</li> <li>CNS bleed: consider traditional dosing <ul style="list-style-type: none"> <li>INR 2-4: 25 units/kg (max 2500 units)</li> <li>INR 4-6: 35 units/kg (max 3500 units)</li> <li>INR &gt;6: 50 units/kg (max 5000 units)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Alternative: four units fresh frozen plasma</li> </ul>
Dabigatran	<p><b>Investigation:</b> PTT (ideal = thrombin time)</p> <p><b>Reversal:</b> Idarucizumab 5 g</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- If ingested in &lt;2 hours may consider activated charcoal 50g</li> </ul>
Riveroxaban Apixaban Edoxaban	<p><b>Investigation:</b> INR (ideal = anti-Xa level, using any assay)</p> <p><b>Reversal:</b> 4-factor PCC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regimens vary: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fixed dose of 2000 units often recommended.</li> <li>CNS bleed: consider 50 units/kg (max 5000 units)</li> </ul> </li> <li>- If ingested in &lt;2 hours may consider activated charcoal 50g</li> <li>- Consider 10 mg IV vitamin K to exclude vitamin K deficiency (if INR elevated)</li> </ul>
Thrombolysis (tPA)	<p><b>Investigation:</b> INR, PTT, fibrinogen</p> <p><b>Reversal:</b> Cocktails vary, reasonable starting place might be:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aggressive fibrinogen replacement (e.g. 10 U cryoprecipitate)</li> <li>- 2 Units fresh frozen plasma</li> <li>- Tranexamic acid (1 gram bolus, then 1 gram over 8 hr)</li> </ul>
Heparin	<p><b>Investigation:</b> PTT (ideal = anti-Xa level)</p> <p><b>Reversal:</b> Protamine (complex dosing, see above)</p>
Anti-platelet agents	<p><b>Investigation:</b> Platelet function assays (if available)</p> <p><b>Reversal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desmopressin (DDAVP) 0.3 ug/kg infuse over 20-30 minutes</li> <li>- May consider addition of tranexamic acid ?</li> <li>- Evidence generally <i>doesn't</i> support platelet transfusion</li> </ul>

-The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

### Вопросы и обсуждение

- Распространенной ошибкой является попытка реверсировать варфарин только с помощью PCC или СЗП. Если любой из этих препаратов дать без одновременного приема витамина К, то их действие пройдет в течение нескольких часов.
- При серьезных кровотечениях витамин К следует вводить внутривенно (НЕ в/м, п/к или перорально).
- Витамин К никогда не следует вводить подкожно (неустойчивое всасывание) или внутримышечно (риск гематомы).
- Остерегайтесь пациентов на ПОАК, у которых развивается почечная недостаточность, но которые продолжают принимать свои ПОАК. Они могут накапливать препарат и его концентрация становится сильно супратерапевтической, без каких – либо страшно аномальных лабораторных показателей (в отличие, например, от пациента на

варфарине с МНО 9 - который совершенно очевидно является супратерапевтическим).

- Агрессивная отмена антикоагуляции перед незначительными процедурами (например, установка центральной вены под ультразвуковым контролем у пациента с гигантской поверхностной внутренней яремной веной).
- Не пытайтесь исправить пре-процедурное МНО <1.7 используя СЗП – это невозможно и опасно.

<https://emcrit.org/ibcc/anticoagulant-reversal/>