

REVIEW ARTICLE

Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage

A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society
And Society of Critical Care Medicine

Jennifer A. Frontera¹ • John J. Lewin III² • Alejandro A. Rabinstein³ • Imo P. Aisiku⁴ • Anne W. Alexandrov^{5,6} • Aaron M. Cook⁷ • Gregory J. del Zoppo⁸ • Monisha A. Kumar⁹ • Ellinor I. B. Peerschke¹⁰ • Michael F. Stiefel¹¹ • Jeanne S Teitelbaum¹² • Katja E. Wartenberg¹³ • Cindy L. Zerfoss¹⁴

1 The Cerebrovascular Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic and Case Western Reserve University, 9500 Euclid Ave. S80, Cleveland, OH 44195, USA;

2 The Departments of Pharmacy and Anesthesiology & Critical Care Medicine, The Johns Hopkins Hospital and Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA;

3 The Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA;

4 Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA;

5 The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA;

6 Australian Catholic University, Sydney, Australia;

7 Department of Pharmacy (UK Healthcare) & Department of Pharmacy Practice & Science (UK College of Pharmacy), University of Kentucky, Lexington, KY, USA;

8 The Departments of Medicine (Hematology) and Neurology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA;

9 The Departments of Neurology, Neurosurgery, Anesthesiology & Critical Care, Perelman School of Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

10 The Department of Laboratory Medicine and Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical School, New York, NY, USA;

11 The Department of Neurosurgery, Westchester Medical Center, New York Medical College, Valhalla, NY, USA;

12 Hoˆpital du Sacre´-Coeur and University of Montreal and Montreal Neurological Institute and McGill University, Montreal, Quebec, Canada;

13 Klinik fu¨r Neurologie, Martin-Luther-Universita¨t Halle-Wittenberg, Halle, Germany;

14 The Neuroscience and Neurosurgery Departments, Centra Lynchburg General Hospital, Lynchburg, VA, USA.

Руководство по ингибированию действия анти тромботических препаратов при интракраниальных кровоизлияниях

Перевод Науменко А.А.

Резюме

Общие сведения

Использование антитромботических препаратов, включая антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты и тромболитики значительно возросло за последнее десятилетие и, как ожидается, продолжит увеличиваться. Хотя антитромботически - ассоциированные интракраниальные кровоизлияния могут быть разрушительными, быстрая коррекция коагулопатии может способствовать ограничению объема гематомы и улучшить исходы заболевания.

Методы

Общество нейрореаниматологии, совместно с Обществом интенсивной терапии, организовало международный, мультидисциплинарный комитет с экспертными знаниями в нейрореанимации, неврологии, нейрохирургии, инсульте, гематологии, гематопатологии, неотложной медицине, фармакологии, сестринского дела и разработке руководств, чтобы оценить литературные данные и разработать практическое руководство на основе доказательной базы. Был проведен формализованный литературный поиск, с оценкой исследований, соответствующих критериям, установленных комитетом.

Результаты

Используя методологию GRADE, комитет разработал рекомендации для ингибирования действия антагонистов витамина К, антагонистов фактора Ха, прямых ингибиторов тромбина, НФГ, НМГ, гепариноидов, пентасахаридов, тромболитиков, и антитромбоцитарных препаратов в условиях интракраниального кровоизлияния.

Заключения

Это руководство обеспечивает своевременные, научно обоснованные стратегии для практикующих специалистов по ингибированию действия антитромботических препаратов у пациентов с интракраниальными антитромботически - ассоциированными кровоизлияниями.

Введение

Антитромботические препараты, включая антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты и тромболитики используются для лечения и/или уменьшения риска развития тромботических или эмболических событий при различных заболеваниях. Появление на рынке новых антитромботических препаратов, стареющее население, и увеличивающееся распространение фибрилляции предсердий, как ожидается, будут способствовать возрастанию использования этих препаратов в будущем [1, 2]. По сравнению с пациентами со спонтанными интракраниальными кровоизлияниями без использования антикоагулянтов, у пациентов, принимающих антитромботические препараты, есть более высокая вероятность вторичного увеличения гематомы, повышенный риск смерти и вероятность плохих функциональных исходов заболевания [3–5].

Из-за противоречивых литературных данных относительно оптимальных стратегий ингибирования действия антитромботических препаратов у больных с интракраниальными кровоизлияниями, под эгидой Общества нейрореаниматологии/Общества интенсивной терапии в октябре 2012 года был организован издательский комитет по разработке руководства по ингибированию действия антитромботических препаратов при интракраниальных кровоизлияниях. Его цель состояла в том, чтобы разработать рекомендации на основе доказательной базы по противодействию эффектам доступных антитромботических препаратов в условиях интракраниального кровоизлияния.

Методология

Общество нейрореаниматологии совместно с Обществом интенсивной терапии организовало международный мультидисциплинарный комитет, включивший 13 специалистов с экспертными знаниями в нейрореанимации, неврологии, нейрохирургии, инсульте, гематологии, экстренной медицине, фармакологии, сестринского ухода, гематопатологии, и разработке руководств. Целевая популяция была представлена

взрослыми пациентами с интракраниальными кровоизлияниями, включая субарахноидальное кровоизлияние (травматическое или спонтанное), интрапаренхиматозное кровоизлияние (травматическое или спонтанное), внутрижелудочковое кровоизлияние, субдуральную и эпидуральную гематому, а также травматический ушиб мозга. Членам комитета были определены одна или более следующих подтем: антагонисты витамина К, прямые антагонисты фактора Ха, прямые ингибиторы тромбина, НФГ, НМГ, пентасахариды, тромболитики, и антитромбоцитарные препараты. Группа исключила наследственные коагулопатии, такие как врожденная гемофилия и коагулопатии при заболеваниях печени или почек.

Комитет разработал всесторонний список ключевых слов поиска, включая универсальные и коммерческие названия вышеупомянутых препаратов, интракраниальное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, интратрансцеребральное кровоизлияние, интрапаренхиматозное кровоизлияние, субдуральная гематома, субдуральное кровоизлияние, внутрижелудочковое кровоизлияние, эпидуральное кровоизлияние, эпидуральная гематома, и травматическое повреждение головного мозга. Профессиональный программист, организовал список ключевых слов, разработал условия медицинской тематической рубрики (MeSH), осуществил поиск в соответствующих клинических базах данных (включая PubMed/Medline, Library of Science, the Cochrane database, EMBASE, и CINAHL), и создал базу данных, используя программное обеспечение Endnote™. Оригинальный поиск включил статьи, опубликованные вплоть до января 2013 года, и был ограничен статьями, описывающими взрослых пациентов, которые были изданы на английском языке. Члены комитета были ответственны за периодическое обновление поиска, чтобы определить последние литературные данные для включения (вплоть до ноября 2015 года). Клинические исследования, мета - анализы, описательные серии случаев, преклинические исследования и практические рекомендации имели право на включение. Результаты были подкреплены литературой рекомендуемой комитетом или определенные из списка ссылки.

Издательский комитет рассмотрел статьи, отобранные из этой базы данных для включения в рекомендации по лечению. Качество доказательств было проанализировано, и рекомендации были спроектированы на основании методологии GRADE [6], которая допускает две градации рекомендаций: "сильная" и "условная" (слабая). Качество доказательств представлено в **Таблице 1**. При определенных обстоятельствах сильная рекомендация может быть установлена, используя низко - или очень низкокачественные доказательства, такие как в следующих пяти категориях [7]:

1. Опасная для жизни клиническая ситуация, при которой вмешательство может уменьшить смертность при отсутствии неблагоприятных эффектов.
2. Есть неопределенная польза от вмешательства при установленном существенном вреде.
3. Между вариантами лечения есть потенциальная эквивалентность, но одно из них менее дорогостоящее или менее опасное.
4. Есть высокая уверенность в эквивалентности между вариантами лечения, но один из этих вариантов возможно более дорогостоящий или опасный.
5. Польза вмешательства неизвестна, возможен вред и высокая стоимость включает предотвращение потенциального вреда, который может быть катастрофическим.

Критерии GRADE также допускают формулировку **“Good Practice”**. Эта формулировка подразумевает высокую уверенность в оценках эффективности вмешательства, но собрана на основе косвенных доказательств, которые были бы сомнительными для формализованной оценки по методологии GRADE [8–10]. Формулировка **“Good Practice”** должна иметь практическую ценность, быть необходимой, обладать большим или определенным преимуществом, основанном на данных, которые трудно или невозможно собрать по этическим или логистическим причинам и быть основана на ясном рациональном обосновании [9]. Все члены комитета были согласны с рекомендациями, представленными в этом руководстве.

Таблица 1. Критерии GRADE качества доказательств [6, 422]

Качество доказательств	Описание
Высокое	Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке эффективности
Промежуточное	Дальнейшие исследования, вероятно, окажут важное влияние на нашу уверенность в оценке эффективности, и могут изменить эту оценку
Низкое	Дальнейшие исследования, очень вероятно, окажут важное влияние на нашу уверенность в оценке эффективности и вероятно, изменят эту оценку
Очень низкое	Любая оценка эффективности очень сомнительна
Сила рекомендации	Описание
Сильная	Большинство пациентов должны получить вмешательство
Условная (слабая)	Большинству пациентов вмешательств было бы полезным, хотя некоторым нет. За и против вмешательства должно быть оценено, приняв во внимание имеющиеся доказательства, ценности и предпочтения пациента
Good practice	Высокая уверенность в оценке эффективности вмешательства, однако имеющие только косвенные доказательства, которые были бы сомнительными для формализованной оценки по критериям GRADE

Антикоагулянты

Антагонисты витамина К (VKA)

Антагонисты витамина К (VKA) включают варфарин, аспеносуарол, phenprocoumon, dicoumarol, tecarfarin, и fluindione (**Таблица 2**).

Их использование удваивает риск развития спонтанного интрапаренхиматозного кровоизлияния [11] и связано с 12–14% всех интрапаренхиматозных кровоизлияний [1, 12]. В целом, интрапаренхиматозное кровоизлияние регистрируется у 0.3–1.1% пациентов, принимающих VKA (по сравнению с 0.15% в год в контрольной группе без приема VKA) и составляет около 3500 случаев в год в США [11, 13–19]. В связи с общим старением населения и увеличением распространенности фибрилляции предсердий, использование VKA за прошедшее десятилетие увеличилось в четыре раза, и, как ожидается, будет увеличиться и далее [1]. Риск кровотечения также возрастает с увеличением уровня МНО, хотя появляется все больше сообщений о развитии VKA-ассоциированных интрапаренхиматозных кровоизлияниях при значениях МНО, находящихся в пределах рекомендуемого терапевтического диапазона [11, 20–25].

Последствия после VKA-индуцированного интракраниального кровоизлияния могут быть разрушительными. Интрапаренхиматозное кровоизлияние составляет 90% всех VKA-ассоциированных смертельных исходов [26], при этом и смертность, и функциональные исходы заболевания хуже при VKA-ассоциированных интрапаренхиматозных кровоизлияниях по сравнению с некоагулопатическими интрапаренхиматозными кровоизлияниями [27–29]. Увеличенная заболеваемость и смертность, вероятно, связаны с большим объемом кровоизлияния [3, 30], высоким риском увеличения объема гематомы [5], и коморбидным фоном пациентов, принимающих антикоагулянты [28].

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики для выбора антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов

Препарат	Механизм действия	Элиминация	Время полувыведения	Нарушение функции органа, влияющее на выведение		Поддается диализу
				почки	печень	
Антагонисты витамина К						
Варфарин	Ингибирование факторов коагуляции II, VII, IX, и X, снижение активности факторов свертывающей системы крови	Печеночный метаболизм, 92% через почки	20-60 часов	да	да	нет
Прямые ингибиторы фактора Ха						
Ривароксабан (Ксарелто)	Предотвращает преобразование протромбина в тромбин	66% через почки, 28% через кишечник	5 часов	да	да	нет
Апиксабан (Эликвис)	Предотвращает преобразование протромбина в тромбин	Основной путь выведения - кишечник, 27% через почки	12 часов	Да	Да	Минимально, уменьшение концентрации на 14% за 4 ч
Эдоксабан (Ликсиана)	Предотвращает преобразование протромбина в тромбин	50% через почки	10-14 часов	Да	Да	Нет
Прямые ингибиторы тромбина						
Дабигатран (Прадакса)	Обратимое прямое торможение тромбина (фактор IIa), включая связанную с тромбином активацию и агрегацию тромбоцитов	Более 80% через почки	12-17 часов; 16.6 ч при легкой ОПН, 18.7 ч при средне тяжелой ОПН, 27.5 ч при тяжелой ОПН 34.1 ч у больных на гемодиализе	Да	Нет	Да Более 57% за 4 ч
Арготробан (Новостан)	Обратимое прямое торможение тромбина (фактор IIa), включая связанную с тромбином активацию и агрегацию тромбоцитов	0% через почки	39-51 мин	Нет	Да	Да Около 20% за 4 ч
Бивалирудин (Ангиокс)	Обратимое прямое торможение тромбина (фактор IIa), включая связанную с тромбином активацию и агрегацию тромбоцитов	20% через почки	25 минут; СКФ 30-59-34 мин, СКФ 10-29-57 мин	Да	Нет	Да Около 25% за 4 ч
Десирудин (Иприваск)	Обратимое прямое торможение тромбина (фактор IIa), включая связанную с тромбином активацию и агрегацию тромбоцитов	40 - 50% через почки	2 часа; при ОПН до 2-х сут	Да	Нет	Да
Лепирудин (Рефлудан)	Обратимое прямое торможение тромбина (фактор IIa), включая связанную с тромбином активацию и агрегацию тромбоцитов	90% через почки	1.3 часа; при ОПН - до 2-х сут	Да	Да	Да
НФГ, НМГ, гепариноиды						
Гепарин	Связывает и активирует антитромбин (с блокированием факторов Ха и IIa). Предотвращает формирование фибрина	Через почки	60-90 мин	Нет	Нет	Нет
Эноксапарин (Клексан)	Связывает и активирует антитромбин (с блокированием факторов Ха и IIa).	40% через почки	4.5 часа	Да	Нет	Нет
Дальтепарин (Фрагмин)	Связывает и активирует антитромбин (с блокированием факторов Ха и IIa).	Через почки	2.5 часа; При ОПН - 3.7-7.7 час	Да	Нет	Нет
Надропарин (Фраксиприн)	Связывает и активирует антитромбин (с блокированием факторов Ха и IIa).	Через почки	3.5 часа	Да	Нет	Нет

Тинзапарин (Иннохер)	Связывает и активирует антитромбин (с блокированием факторов Ха и Па).	Через почки	3.4 часа	Да	Нет	Нет
Данапароид (Оргаран)	Связывает и активирует антитромбин (с блокированием факторов Ха и Па).	40% через почки	25 часов, При ОПН – 29 – 35 час	Да	Нет	Нет

Пентасахариды

Фондапаринукс (Арикстра)	Синтетический ингибитор активированного фактора X (Ха), селективное угнетение фактора Ха.	50 – 77% через почки	17 – 21 час; Более пролонгирован у пожилых и при ОПН	Да	Нет	Да Снижение клиренса до 20%
--------------------------	---	----------------------	--	----	-----	--------------------------------

Тромболитики

Альтеплаза (Актилизе)	Активирует переход плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка, таким образом повышая фибринолиз только в ткани тромба	Через печень	Плазма: 3-6 мин; Полная: 26-77 мин	Нет	Да	Неизвестно, вряд ли
Ретеплаза (Ретаваза)	Активирует переход плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка, таким образом повышая фибринолиз только в ткани тромба	Через почки	Плазма: 13-16 мин; Полная: нет данных	Да	Нет	Неизвестно, вряд ли
Тенектеплаза (Метализе)	Активирует переход плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка, таким образом повышая фибринолиз только в ткани тромба	Через печень	Плазма: 11-24 мин; Полная: 90-138 мин	Нет	Да	Неизвестно, вряд ли

Антитромбоцитарные препараты

Аспирин	Необратимое ингибирование циклооксигеназы 1 и 2 (ингибирует тромбоксан А ₂)	5.6-35.6% через почки	20 мин	Да	Да	Да
Ибупрофен	Обратимое ингибирование циклооксигеназы 1 и 2	80% через почки	2-4 часа	Да	Да	Нет
Напроксен	Обратимое ингибирование циклооксигеназы 1 и 2	95% через почки, 3% через кишечник	12 часов	Да	Да	Нет
Дипиридамола	Обратимый ингибитор обратного захвата аденозина	Через кишечник	10 часов	Нет	Да	Нет
Клопидогрель	Необратимый ингибитор P2Y ₁₂ АДФ рецепторов тромбоцитов	50% через почки, 46% через кишечник	6-8 часов	Да	Да	Нет
Прасургрель (Эффиент)	Необратимый ингибитор P2Y ₁₂ АДФ рецепторов тромбоцитов	68% через почки, 27% через кишечник	2-15 часов	Да	Да	Нет
Тикагрелор (Брилинта)	Обратимый ингибитор P2Y ₁₂ АДФ рецепторов тромбоцитов	26% через почки, 58% через кишечник	7 часов; метаболиты до 9 часов	Нет	Да	Нет
Тиклопидин (Тиклид)	Необратимый ингибитор P2Y ₁₂ АДФ рецепторов тромбоцитов	60% через почки, 23% через кишку	12 час, до 4-5 сут при ОПН	Да	Да	Нет
Циклостазол (Плетал)	Обратимый ингибитор фосфодиэстеразы III, увеличивает концентрацию циклической АМФ, ингибирует АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов, а вазодилататор	74% через почки, 20% через кишечник	10 часов	Да	Да	Нет
Анагрелид (Анагрилин)	Обратимый ингибитор фосфодиэстеразы	70% через почки, 8% через кишечник	3 суток	Да	Да	Нет
Абциксимаб (РеоПро)	Связывается с гликопротеиновыми рецепторами (GP IIb/IIIa) тромбоцитов, подавляет их агрегацию и последующее образование	Неизвестно, возможно, протектитическая дегрегация	Свободный препарат – 30 минут; Связанный с рецептором препарат – 24-48 ч	Нет	Нет	Неизвестно, вряд ли

	тромба. Препятствует связыванию фактора Виллебранда с рецепторным участком на активированных тромбоцитах					
Эптифибатид (Интергилин)	Связывается с гликопротеиновыми рецепторами (GP IIb/IIIa) тромбоцитов, подавляет их агрегацию и последующее образование тромба.	71.4% через почки, 1.5% через кишечник	20-40 мин	Да	Нет	Да, приблизительно 73-83% через 1 ч
Тирофибан (Агростат)	Связывается с гликопротеиновыми рецепторами (GP IIb/IIIa) тромбоцитов, подавляет их агрегацию и последующее образование тромба.	65% через почки и, 25% через кишечник	20-45 мин	Да	Нет	Да
Ворапаксар (Зонтивити)	антагонист активируемых протеазой рецепторов тромбина (PAR-1)	25% через почки и, 58% через кишечник	3-4 дня, Полное - 8 суток	Нет	Нет	Неизвестно, вряд ли

Ингибиторы действия VKA

Ингибирование действия VKA - основа лечения при интракраниальном VKA-ассоциированном кровоизлиянии, независимо от размера и локализации гематомы, а также показаний для проведения антикоагуляционной терапии. Ингибирование действия VKA может улучшить результаты [31, 32], уменьшить смертность [32] и ограничить размеры гематомы [33–36]. Срочное ингибирование действия VKA оправдано с момента увеличения объема гематомы, которое может продолжаться в течение 72 часов после развития инсульта [30, 36, 37]. Для некоторых пациентов, которые остаются неврологически интактными, с небольшим объемом гематомы по данным нейровизуализационного обследования и незначительным повышением МНО (<2), возможно проведение консервативной терапии, хотя риск и польза ингибирования действия VKA должны быть обсуждены. Пациенты с церебральным синус-тромбозом, с сопутствующим интрапаренхиматозным кровоизлиянием не должны получать ингибирующие препараты из-за повышенного риска увеличения объема гематомы, связанного с венозной артериальной гипертензией. Фактически, антикоагулянтная терапия рекомендуется у больных с церебральным синус-тромбозом, даже в контексте интрапаренхиматозного кровоизлияния [38–40]. Кроме того, осторожность должна быть соблюдена перед использованием ингибиторов у больных с сопутствующими обстоятельствами, такими как: опасная для жизни ишемия, тромбоз, или тяжелый ДВС из-за возможности провоцирования тромбоза и ишемии.

Ингибирование действия VKA может быть достигнуто несколькими лечебными подходами: введение витамина К (орально или парентерально), трансфузия СЗП, введение концентрата комплекса протромбина (PCC), и рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa). В то время, как все эти препараты эффективно снижают уровень МНО, эффективность, своевременность действия, и безопасность варьируют.

Витамин К (phytonadione) Антагонисты витамина К ингибируют витамин К-зависимую ко-карбоксилазу факторов II, VII, IX, и X [41, 42]. Витамин К нормализует МНО, предоставляя необходимый субстрат для синтеза этих факторов коагуляции. Нет высококачественных исследований по оценке эффективности монотерапии витамином К по снижению смертности или улучшению функциональных исходов заболевания после VKA-индуцированного интракраниального кровоизлияния. Однако, в другой популяции, несколько небольших рандомизированных, контролируемых, и проспективных когортных исследований продемонстрировали эффективность витамина К для снижения МНО [43–49]. Большинство этих исследований включало пациентов с повышенным уровнем МНО, без клинических признаков кровотечения.

Главное ограничение витамина К – это то, что снижение МНО до уровня менее 1.4 может занять до 24 часов [49, 50]. Поскольку основное увеличение объема гематомы происходит в первые часы после инсульта [51], монотерапия витамином К недостаточна для предотвращения продолжающегося кровотечения [43, 44, 49, 50, 52–56]. Действительно, результаты небольшого, ретроспективного исследования показали, что

назначение одного только витамина К ассоциировалось с увеличением объема гематомы в 50% случаев, по сравнению с 33% или 19% в случае дополнительного назначения СЗП или РСС, соответственно [33]. Другое ретроспективное исследование, включившее 55 пациентов с VKA ассоциированными интрапаренхиматозными кровоизлияниями, которые были пролечены с использованием различных терапевтических стратегий, показало, что у 5 из 6 пациентов, которым проводилась монотерапия витамином К, было зафиксировано увеличение объема гематомы [33].

Несмотря на отсроченное начало действия, витамин К приводит к длительному ингибированию активности антикоагулянтов и поэтому рекомендуется вместе с другими препаратами [54, 57]. Небольшие исследования типа случай-контроль предположили, что управляемый протокол с назначением витамина К совместно с СЗП или РСС, может улучшить функциональные исходы и сопровождается снижением смертности [31, 52, 58, 59].

Путь введения и доза витамина К влияют на его способность полностью инактивировать VKA. Внутривенное введение витамина К более эффективно снижает МНО, чем та же доза витамина К введенная подкожно [48, 54, 60, 61]. В целом, низкая биодоступность и продленное начало действия уменьшает пользу подкожного и орального путей введения [43, 48, 60, 62, 63]. Точно так же большие дозы витамина К более эффективно снижают МНО за более короткий промежуток времени, чем низкие дозы [52, 54, 60, 64]. Поэтому, однократное внутривенное введение большой дозы витамина К (10 мг) предпочтительнее дробного введения той же дозы через определенные промежутки времени [65].

Риск развития аллергических реакций после приема витамина К низкий. Анафилактические реакции более распространены при внутривенном введении; однако, частота этих реакций составляет 3 на 10 000 [62, 63, 66]. Сокращение скорости введения препарата может снизить риск, хотя это утверждение спорно [66].

Свежезамороженная плазма СЗП содержит все факторы коагуляции и белки, содержащиеся в цельной крови. Преимуществами СЗП можно считать ее повсеместную доступность и низкую стоимость (приблизительно 200 - 400 US \$ за дозу) по сравнению с РСС и rFVIIa [67]. Однако, данные, поддерживающие использование СЗП при VKA-ассоциированном интраниальном кровоизлиянии получены прежде всего по результатам небольших когортных исследований, в которых мало данных, демонстрирующих лучшие функциональные исходы заболевания. Результаты одного исследования действительно продемонстрировали уменьшение смертности при соблюдении формализованного протокола, включающего использование СЗП для ингибирования VKA при интракраниальных кровоизлияниях с 48% до 10% [35]. Другое большое, мультицентровое, ретроспективное исследование, включившее 1547 пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, показало самый высокий уровень скорректированной смертности при отсутствии ингибирования (62%), в сравнении с уровнем смертности при использовании СЗП (46%), РСС (37%), и РСС + СЗП (28%). Хотя смертность при использовании РСС была ниже, чем при использовании СЗП, это различие не было статистически достоверным после коррекции первоначальных факторов. По результатам небольшого ретроспективного исследования использование СЗП в сравнении с РСС, при VKA-ассоциированном интракраниальном кровоизлиянии было связано с более высоким риском развития серьезного кровотечения (52 против 6%, $P = 0.005$), повышенным риском смерти или тяжелой инвалидизации через три месяца (84 против 56%, $P = 0.030$) [59].

Результаты нескольких исследований продемонстрировали способность СЗП нормализовать МНО при VKA-ассоциированном интракраниальном кровоизлиянии [34, 35, 69–73]. Степень нормализации зависит от начального уровня МНО и дозы введенной СЗП [74]. Хотя стандартные дозы колеблются от 5 до 20 мл/кг, доза 30 мл/кг приводит к более полной коррекции коагуляционных нарушений [75–81]. Общий объем СЗП, требуемый для адекватной коррекции МНО, может варьировать на основе нелинейной взаимосвязи между концентрацией факторов свертывания крови и результатами коагуляционных тестов [82–84].

Несмотря на эффективную коррекцию уровня МНО, время, необходимое для этой коррекции и объем требуемой СЗП, ограничивают использование СЗП при VKA-

ассоциированных интракраниальных кровоизлияниях [34, 70, 72, 73, 85]. По данным результатов некоторых исследований, коррекция МНО при использовании СЗП может занять больше чем 30 часов [69, 72, 73, 86]. Результаты исследования, включившего 41 пациента, требующего срочного ингибирования антикоагулянтов, показали, что ни у одного из пациентов, который получил 4 единицы (800 мл) СЗП, не был зафиксирован уровень МНО <2 через пятнадцать минут после переливания СЗП [74]. В большом когортном исследовании, включившем 414 пациентов с варфарин - ассоциированными кровотечениями (38% из которых были интракраниальными), переливание СЗП не привело к снижению МНО ≤ 1.3 у 67% пациентов спустя 24 часа, и не сопровождалось снижением МНО ≤ 1.5 почти в 40% случаев [87]. Два больших, рандомизированных, контролируемых исследования сравнивающие ингибирование действия варфарина с применением РСС с 4 факторами и СЗП, показали, что ни у одного пациента в группе СЗП, не был достигнут уровень МНО ≤ 1.3 в течение одного часа после переливания, по сравнению с 54–63% пациентов в группе РСС [85, 88]. В исследовании, включившем 63 пациентов, была проведена рандомизация в 3 группы: (1) группа СЗП терапии (СЗП в сочетании с витамином К), (2) группа rFVIIa терапии и (3) группа РСС терапии. Время, которое потребовалось для достижения уровня МНО <1.3 , было вдвое продолжительным в группе СЗП терапии (1933 ± 905 минут против 784 ± 926 и 980 ± 1021 минут, соответственно) [69]. Фактически, коррекция МНО при использовании СЗП и витамина К, в целом, может быть в 4-5 раз медленнее, чем при использовании РСС [34]. Необходимость соответствия группе крови, процесс размораживания, может частично объяснить более медленную коррекцию МНО. К сожалению, каждые 30 минут задержки переливания СЗП уменьшают шансы на снижение МНО в течение 24 ч на 20% [70].

Как было показано по результатам одного ретроспективного когортного исследования, высокий уровень МНО, сохраняющийся у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями в течение 2 часов, был независимым предиктором смерти или тяжелой инвалидизации и ассоциировался с худшими исходами заболевания при задержке в лечении, по результатам другого исследования [33, 71, 86]. В контингенте пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, которым было проведено переливание СЗП, среднее время до нормализации МНО составляло 30 часов, при этом, увеличение объема гематомы произошло у 12 из 45 пациентов (27%). У 8 из 12 пациентов увеличение объема гематомы было диагностировано во время переливания СЗП [72]. В большом ретроспективном исследовании, включившем 853 пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, риск увеличения объема гематомы более чем удваивался, если уровень МНО <1.3 не был достигнут в течение 4 часов после госпитализации (41.5 против 19.8% , $P < 0.001$) [36].

В дополнение к отсроченному эффекту лечения, переливание СЗП связано со многими потенциальными осложнениями. Переливание необходимого объема СЗП может спровоцировать развитие гиперволемии и отека легких, а также реакций, связанных с переливанием, таких как, острое легочное повреждение, связанное с трансфузией (**transfusion-related acute lung injury (TRALI)**) и связанная с трансфузией объемная перегрузка жидкостью (**transfusion-associated circulatory overload (TACO)**) [69, 75, 89]. Также существует невысокий риск инфекционных осложнений. Результаты больших рандомизированных исследований продемонстрировали схожую частоту развития тромботических осложнений (3–8%) при переливании РСС с 4 факторами и СЗП [85, 88]. Однако, ретроспективное когортное исследование выявило значительно более высокий уровень нежелательных событий (19.5%) при использовании СЗП по сравнению с 9.7% при использовании РСС с 4 факторами [90].

Суммируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы: (1) хотя терапевтические стратегии, основанные на трансфузии СЗП, могут быть эффективны для коррекции уровня МНО, длительное время, необходимое для этой коррекции ограничивает преимущества СЗП по сравнению с другими препаратами для ингибирования действия антикоагулянтов; (2) выгода СЗП заключается в ее более низкой стоимости и повсеместной доступности; (3) использование СЗП можно рассмотреть в случае недоступности РСС или при развитии аллергии и/или побочных реакций при переливании РСС и его компонентов; (4) поскольку повторное введение РСС с 4 факторами (Kcentra) не рекомендуется изготовителем, переливание СЗП можно рассмотреть у пациентов, которые уже получили полную дозу РСС, однако, при этом не был достигнут приемлемый уровень МНО.

Концентрат протромбинового комплекса (Prothrombin Complex Concentrates (PCC)) и активированный PCC (aPCC) Препараты PCC содержат различные концентрации факторов II, VII, IX, X; белков C, S, и Z; и гепарина (**Таблица 3**). Препараты PCC, содержащие 4 фактора (например, Kcentra, Octaplex, Cofact и Kaskadil), отличаются от препаратов PCC, содержащих 3 фактора, большей концентрацией фактора VII. Преимущества PCC включают быструю подготовку и разведение препарата, быструю коррекцию уровня МНО, небольшой объем инфузии и более низкий риск инфекции по сравнению с СЗП [91, 92]. Дозирование PCC на кг массы тела более эффективно, чем стандартное назначение дозы. Точно так же, дозирование PCC в зависимости от уровня МНО превосходит стандартные режимы дозирования [52, 85]. Результаты нескольких исследований показали, что использование PCC при VKA-ассоциированном интракраниальном кровоизлиянии приводит к более быстрой коррекции уровня МНО, меньшей частоте увеличения объема гематомы [33, 34, 52, 59, 69, 85, 93], подобной или меньшей смертности и лучшим функциональным исходам заболевания по сравнению с использованием СЗП [32, 59, 94].

Таблица 3. Состав различных препаратов PCC (МЕ/100 МЕ фактора IX)

Препарат	Фактор II	Фактор VII	Фактор I X	Фактор X	Protein C	Protein S	Protein Z	Антитромбин III	Гепарин
Препараты, содержащие 3 фактора									
Bebulin ¹	100	≤5	100	100	-	-	-	-	≤0.15 ²
Preconativ	83.3	-	100	83.3	-	-	-	-	-
Proplex-T	50	400	100	50	-	-	-	-	≤1.5
Prothrombinex - HT	100	Низкий	100	100	-	-	-	5	40
Profiline SD ¹	150	35	100	100	-	-	-	-	-
Препараты, содержащие 4 фактора									
Beriplex ¹ (Kcentra)	106.9	55.1	100	141.4	120.7	86.2	124.1	2.1	1.7
Cofact	56-140	28-80	100	56-140	-	-	-	≤0.6	-
Kaskadil	148	40	100	160	-	-	-	-	20
Octaplex	50-128	50-129	100	50-129	50-129	50-129	-	-	20-48

¹ – одобрен FDA для применения в США, ² – МЕ/1МЕ фактора IX

3b фаза проспективного, мультицентрового, рандомизированного, контролируемого исследования (202 пациента), сравнивающего СЗП и PCC с 4 факторами (Beriplex/Kcentra) при VKA-ассоциированном интракраниальном кровоизлиянии, продемонстрировала не меньшую эффективность PCC для достижения гемостаза в течение 24 часов и преимущество в скорейшей нормализации МНО ≤1.3 в течение 30 минут после введения препарата [85]. Только у 12% пациентов в этом исследовании было внутримозговое кровоизлияние. Быстрая коррекция уровня МНО была достигнута у 62.2% пациентов в группе PCC по сравнению с 9.6% пациентов в группе СЗП (P < 0.0001). Гемостатическая эффективность была сопоставима между двумя этими группами, с превосходным или хорошим гемостазом, в 72.4% случаев в группе PCC и в 65.4% случаев в группе СЗП. Не было выявлено никаких существенных различий в нежелательных явлениях. Тромбоэмболические нежелательные события имели место в обеих группах (3.9% в группе PCC против 2.8% в группе СЗП), но перегрузка жидкостью была более распространена при использовании СЗП (4.9% при PCC против 12.8% при СЗП). 3b фаза другого проспективного, мультицентрового, рандомизированного, контролируемого исследования (181 пациент), сравнивающего СЗП и PCC с 4 факторами (Beriplex/Kcentra) при VKA-ассоциированном интракраниальном кровоизлиянии у пациентов, требующих срочного хирургического или инвазивного вмешательства, показала, что PCC превосходил СЗП и для гемостаза и для быстрой нормализации МНО ≤1.3 [88]. Только двум пациентам была выполнена трепанация черепа. Тромбоэмболические нежелательные события были подобны и имели место в 7% случаев в группе PCC и в 8% случаев в группе СЗП. Перегрузка жидкостью чаще отмечена в группе СЗП (13% против 3%).

Вышеупомянутые рандомизированные исследования, возможно, были ограничены

только нейрореанимационными пациентами, включая небольшое количество пациентов с интракраниальными кровоизлияниями и краниальной нейрохирургией. Два проспективных исследования пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями продемонстрировали преимущество использования РСС. Первое - мультицентровой регистр (141 пациент) с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями (66 пациентов с интрапаренхиматозными кровоизлияниями, 59 пациентов с субдуральными гематомами, 15 пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и 1 пациент с эпидуральной гематомой) [93]. Всем пациентам был введен РСС (Octaplex), 85% из них также был введен витамин К, и 22% - СЗП. Коррекция МНО произошла в течение 1 часа у 71% пациентов, получивших РСС. Частота развития тромбоза в группе РСС составила 2% в течение 7 дней. Второе исследование - проспективное обсервационное (64 пациента) с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями (6 пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, 26 пациентов с субдуральными гематомами, и 32 пациента с интрапаренхиматозными кровоизлияниями). Сравнивались частота развития серьезного кровотечения, нежелательных явлений, и 3-месячный функциональный исход по шкале mRs в группах пациентов: (1) только СЗП, (2) только РСС с 3 факторами (Bebulin 50 МЕ/кг в/венно), (3) комбинация РСС и СЗП [59]. Все пациенты получили одну дозу витамина К (10 мг в/венно). Не было выявлено никаких различий во времени или степени коррекции МНО, хотя у пациентов первой группы (только СЗП), была отмечена более высокая частота развития последующего серьезного кровотечения (включая увеличение объема уже имеющейся внутримозговой гематомы, новое интракраниальное кровоизлияние, развитие анемии, требующее проведения гемотрансфузии или желудочно-кишечное кровотечение) по сравнению с пациентами второй группы (только РСС) (52% против 6%, $P = 0.005$). Переливание РСС после СЗП не приводило к снижению частоты развития серьезного кровотечения по сравнению с использованием только РСС (26% против 6%, $P = 0.169$). После внесения поправок на возраст, балл по ШКГ при поступлении, первоначальный уровень МНО, и тип кровотечения, использование РСС было связано с более низким риском смерти или тяжелой инвалидизации через 3 месяца в сравнении с СЗП (56% против 84%; скорректированное OR 0.02, 95 % CI 0.001–0.8; $P = 0.039$) [59]. Осложнения при использовании ингибирующих препаратов (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, ОИМ или отек легких), были подобны во всех сравниваемых группах (19% в группе РСС, 28% в группе СЗП и 17% в группе РСС плюс СЗП; $P = 0.670$). Недавно законченное рандомизированное, контролируемое исследование **INCH Trial: INR Normalization in Coumadin Associated Intracerebral Haemorrhage**, сравнивающее РСС с СЗП, при VKA-ассоциированном интракраниальном кровоизлиянии, предоставит более точные доказательные данные при лечении данной категории пациентов [95].

Хотя результаты проспективных исследований были весьма обнадеживающими, несколько ретроспективных исследований продемонстрировали противоречивые данные по функциональным исходам заболевания у пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, которым вводился РСС. Ретроспективное когортное исследование (104 пациента) показало, что комбинация РСС (Prothrombinex-NT 25–50 МЕ/кг) + витамин К 5-10 мг в/венно ассоциировалась со значительно лучшим выживанием по сравнению с использованием только СЗП [32]. Кроме того, пациенты, которые получили РСС с 3 факторами, имели лучшие показатели функциональной независимости при выписке из стационара ($P = 0.049$). Исследование, включившее 50 пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями показало, что использование РСС сопровождалось значительным улучшением функциональных исходов (mRs) через 30 дней и более низкой внутрибольничной летальностью ($P < 0.05$) по сравнению с контрольной группой (56% пациентов в группе витамина К и 17% пациентов в группе СЗП) [94]. С другой стороны, пять ретроспективных когортных исследований не продемонстрировали различие в функциональных исходах заболевания у пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, которым применялась СЗП в сравнении с РСС, несмотря на более быструю нормализацию МНО в группе РСС [33, 58, 68, 96, 97]. В ретроспективном исследовании пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, которым вводилась СЗП (прежде всего зарегистрированные в Канаде) по сравнению с пациентами, которым вводились препараты РСС с 4 факторами (зарегистрированные в Европе). Хотя РСС, казалось, значительно уменьшал 30-дневную смертность от всех причин в

нескорректированном анализе, после внесения поправок на объем и локализацию гематомы, возраст, протективный эффект РСС стал незначимым [97]. Однако это исследование может быть недостаточно мощным, чтобы выявить эффект после поправки на несколько ко-вариантов. Кроме того, не были учтены различия в лечении и отказ от поддерживающей жизни терапии в разных странах.

Хотя у препаратов РСС с 4 факторами есть теоретическое преимущество в гемостазе в сравнении с РСС с 3 факторами, вследствие более высокой концентрации фактора VII, непосредственного сравнения этих препаратов проведено не было. Большое, мультицентровое ретроспективное регистрационное исследование (1547 пациентов) с VKA-ассоциированными интрапаренхиматозными кровоизлияниями показало, что использование РСС с 4 факторами ассоциировалось с более высокой 30-дневной летальностью, чем РСС с 3 факторами [68]. Однако РСС с 4 факторами был определен как любой РСС с 4 факторами (любой рецептуры) или комбинация РСС с 3 факторами + rFVIIa. Авторы не продемонстрировали бренды, используемых препаратов РСС и число пациентов, которые получили rFVIIa. Комбинация РСС и rFVIIa может привести к повышенному риску тромботических осложнений и ДВС, что объясняет повышенную смертность. Систематический обзор 18-ти исследований продемонстрировал снижение уровня МНО ≤ 1.5 в течение одного часа в 6-ти из 9-ти исследований, при использовании РСС с 3 факторами и в 12-ти из 13-ти исследований, при использовании РСС с 4 факторами. Авторы сделали вывод, что более надежное ингибирование происходит при использовании РСС с 4 факторами [118]. Результаты других небольших исследований показали быструю коррекцию МНО при использовании РСС с 3 факторами. В исследовании РСС с 3 факторами, вводимых в зависимости от массы тела и уровня МНО привело к нормализации МНО у 12-ти пациентов с интракраниальными кровоизлияниями [98]. Время нормализации МНО < 1.5 в группе РСС было существенно быстрее, чем в группе СЗП (152 ± 84 минуты против 485 ± 321 минут соответственно). Подобное ретроспективное когортное исследование пациентов с различными типами с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями показало последовательное снижение уровня МНО после применения РСС с 3 факторами (МНО 2.3-1.4, $P < 0.001$) [99]. Однако, учитывая данные различия в составе препаратов РСС, теоретическое преимущество гемостатического действия фактора VII и более сильное качество и количество доказательств, поддерживающих применение РСС с 4 факторами для быстрой коррекции МНО и гемостаза в смешанной когорте населения, мы предлагаем использовать РСС с 4 факторами.

Ретроспективное, мультицентровое исследование (547 пациентов с VKA-ассоциированными интрапаренхиматозными кровоизлияниями) показало, что комбинация СЗП и РСС (97% пациентов в группе комбинации получили РСС с 3 факторами), ассоциировалась с более низким 30-дневным коэффициентом смертности по сравнению с группами пациентов, получавших только СЗП или только РСС [68]. Ограничения этого исследования следующие: авторы не вводили поправки (1) на отказ в поддерживающей жизни терапии (которая может быть различна между группами сравнения); (2) на установленную вариабельность лечения; (3) на более низкую частоту использования витамина К в группе РСС (82%) по сравнению с группой комбинированной терапии (95%); (4) на более высокую частоту хирургического вмешательства в группе комбинированной терапии, которые, возможно, улучшили бы результаты или стали бы суррогатным маркером для более агрессивного лечения. Кроме того, 119/131 (92%) пациентов в группе комбинированной терапии были из двух центров в Австралии, где демографические данные пациентов и вариабельность лечения объясняют наблюдаемый эффект. Авторы также провели подобранный предрасположенности анализ чувствительности, в связи с чем, частота использования витамина К и хирургического вмешательства были еще значительно ниже в когорте РСС по сравнению с когортой комбинированной терапии. В этом анализе использование только препаратов РСС не имело значимой взаимосвязи с увеличенной смертностью по сравнению с комбинированной терапией. Кроме того, не сообщалось об осложнениях, связанных с каждым препаратом. Наконец, функциональные результаты - более значимый результат, чем смертность, так как многие пациенты после выживания могут быть тяжело инвалидизированы. Результаты одного небольшого, проспективного, наблюдательного исследования показали, что, коррекция МНО, частота развития серьезного кровотечения и 3-месячные функциональные исходы заболевания (mRs), были подобны среди

пациентов, получавших препараты РСС с 3 факторами по сравнению с группой пациентов, получавших СЗП плюс РСС с 3 факторами [59]. По результатам другого исследования (70 пациентов с интракраниальным кровоизлиянием), добавление СЗП к РСС с 3 факторами не увеличило вероятность нормализации МНО [100]. В целом, добавление СЗП к РСС не демонстрирует улучшенные исходы заболевания и способствует более высокому риску развития тромбоза, ДВС и других, связанных с трансфузией СЗП осложнений, в связи с чем, не рекомендуется для рутинного применения. Однако если у пациентов после введения РСС не происходит нормализация МНО, можно рассмотреть вопрос о применении СЗП.

Активированный РСС (аРСС) также был сравнен с СЗП в ретроспективном исследовании (72 пациента с ассоциированными с варфарином опасными для жизни кровотечениями). Использование аРСС приводило к более быстрой и полной коррекции МНО по сравнению с СЗП, хотя у 7% пациентов отмечены нежелательные явления [101]. Другое обсервационное исследование 16-ти пациентов (12 с субдуральными гематомами или субарахноидальными кровоизлияниями) на фоне приема варфарина показало, что применение аРСС в дозе 500–1000 единиц, привело к клиническому гемостазу у 93% пациентов без тромботических событий [102]. Однако, сравнения использования РСС и аРСС для ингибирования действия варфарина проведено не было.

Как и при использовании других препаратов для ингибирования действия антикоагулянтов, использование РСС или аРСС связано с риском развития осложнений. Сообщается о высокой частоте развития тромбозов у больных, получивших препараты РСС, хотя в контролируемых исследованиях, где пациенты с факторами риска развития тромбоза были исключены, частота тромботических осложнений была достаточно низкой (3.9–7%) [59, 85, 99]. Препараты РСС с осторожностью должны использоваться у пациентов с доказанным острым артериальным тромбозом, ДВС или другими коагулопатическими состояниями. Из-за быстрого действия препаратов РСС, уровень МНО может быть проконтролирован уже через 15–60 минут после введения [33, 34, 59, 69, 85]. В то же время, наряду с быстрым началом действия, фармакологические эффекты начинают уменьшаться приблизительно через 12–24 часов [52]. Это происходит вероятно потому, что концентрация витамин К зависимых факторов свертывающей системы крови уменьшается в плазме спустя 12–24 ч после введения препаратов РСС [52]. Мало информации доступно относительно риска и пользы использования повторной дозы РСС, кроме того, не рекомендовано применение многократного введения данных препаратов [103, 104]. Так как аРСС содержит активированные факторы свертывания, предполагается, что аРСС обладает более сильным тромботическим эффектом, чем РСС, хотя сообщаемая частота развития тромботических событий достаточно низкая (4–8/100 000 вливаний) [105]. Однако частота нежелательных событий при использовании аРСС, была, в основном, изучена в группе молодых пациентов, страдающих гемофилией, у которых может и не быть факторов риска развития тромботических осложнений, как у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями. Поэтому, истинные риски развития тромботических событий могут быть выше, чем сообщаемые.

Рекомбинантный фактор VIIa (Recombinant Factor VIIa (rFVIIa))

приводит к быстрой нормализации МНО, подобно действию РСС [69, 106]. Хотя, результаты нескольких небольших, ретроспективных исследований показали, что нормализация МНО при использовании rFVIIa происходит быстрее, чем при использовании СЗП, есть очень ограниченные данные в поддержку лучшего гемостаза, снижения смертности, или лучших функциональных исходах заболевания у больных, которым вводились препараты rFVIIa по сравнению с другими стратегиями ингибирования [71, 104, 106–108]. Одно небольшое, ретроспективное, когортное исследование показало, что у пациентов с травматическим повреждением головного мозга и сопутствующей терапией VKA отмечена более низкая смертность после применения rFVIIa + СЗП по сравнению с использованием только СЗП (0 против 39%, $P = 0.03$) и более эффективное снижение МНО (1 против 3, $P = 0.02$). Однако, доза СЗП (1 единица) была ниже рекомендуемой при VKA-ассоциированной коагулопатии, и исследование было недостаточно мощным, чтобы показать значащие различия в результатах [109].

Использование rFVIIa было связано с относительно высокой частотой развития тромбозов (12.8–24%), вероятно из-за прокоагулянтного состояния и всплеска тромбина,

связанного с более высокими дозами, хотя это утверждение несколько спорно [86, 110–112]. Пациенты с сопутствующими гиперкоагуляционными состояниями или повреждением сосудов находятся в группе более высокого риска развития тромботических осложнений, особенно артериального тромбоза. В исследовании, включившем пациентов с некоагулопатическими интрапаренхиматозными кровоизлияниями, которым вводился rFVIIa, риск артериального тромбоза по сравнению с контрольными группами был зафиксирован на 5% чаще [113]. rFVIIa может быстро нормализовать уровень МНО подобно, как и при использовании препаратов РСС [69, 71]. Однако МНО особенно чувствительно к фактору VII и коррекция МНО может произойти несмотря на несоответствующие уровни факторов II, IX, и X, которые требуются для гемостаза. Кроме того, использование препаратов rFVIIa значительно дороже по сравнению с другими стратегиями ингибирующей терапии [71, 86, 104, 106–108, 110–112]. Принимая во внимание все эти доводы, мы не рекомендуем использовать препараты rFVIIa с целью ингибирования действия VKA у больных с интракраниальными кровоизлияниями. Однако, при обстоятельствах, когда пациент или его представитель против использования препаратов крови (например, "Свидетель Иеговы"), можно рассмотреть применение rFVIIa, хотя доказательных данных об эффективности такого подхода недостаточно.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что витамин К должен быть немедленно применен у пациентов с VKA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями. Кроме того, результаты нескольких исследований показывают, что препараты РСС приводят к более быстрой коррекции МНО, чем СЗП [85, 88], что может ассоциироваться с хорошим гемостазом и лучшими исходами заболевания [32, 59, 94]. Другие преимущества использования препаратов РСС включают его быстрое использование, более низкий объем инфузии и низкий риск развития инфекционных осложнений, отека легких, TRALI и ТАКО по сравнению с трансфузией СЗП [114]. Более высокая себестоимость единицы РСС по сравнению с СЗП может привести к ошибочному выводу, что использование СЗП может быть экономически выгодным. Однако, литературные данные не подтверждают этого утверждения. Анализ решений, сравнивающий СЗП с РСС с 4 факторами при лечении варфарин - ассоциированного опасного для жизни кровотечения, общая стоимость терапии с использованием ингибиторов антикоагулянтов составляла $\leq 15\%$ стоимости госпитализации и использование препаратов РСС, как было показано, оказалось более рентабельно, чем применение СЗП [115]. Стоимость увеличения объема гематомы, длительность госпитализации, инвалидизация, и необходимость постгеморрагической реабилитации, которая могла бы произойти при недостаточно быстрой коррекции МНО, может превзойти стоимость препаратов для ингибирования действия антикоагулянтов. Кроме того, возросшая стоимость, связанная с лечением СЗП – ассоциированной перегрузки жидкостью, может быть сопоставима с авансом, внесенным за лечение VKA-ассоциированного кровотечения препаратами РСС с 4 факторами [116].

Согласно результатам двух высококачественных исследований, мы рекомендуем достижение целевого значения МНО < 1.4 [85, 88]. Некоторые препараты РСС (Kcentra) были изучены только у пациентов с МНО ≥ 2.0 [85, 88]. Когда уровень МНО составляет 1.4 - 1.9, мы предлагаем использовать самую низкую дозировку препарата РСС (т.е., 25 МЕ/кг для Kcentra), хотя более низкие дозы, такие как 10 МЕ/кг могут быть обоснованными [98, 117]. Хотя непосредственного сравнения эффективности препаратов РСС с 3-и 4 факторами не проводилось, мы полагаем, что препараты РСС с 4 факторами теоретически могут быть более эффективными за счет включения в их состав фактора VII, что приводит к более быстрой нормализации МНО, как было показано по сравнению с СЗП в двух рандомизированных высококачественных, контролируемых исследованиях [85, 88, 118]. Хотя введение СЗП + РСС ассоциировалась с более низкой смертностью по результатам одного ретроспективного исследования [68], вышеупомянутые ограничения этого исследования и возможные тромботические осложнения, связанные с комбинацией СЗП + РСС не рекомендуют такое использование.

Рекомендации по ингибированию действия VKA

(1) Мы рекомендуем прекратить прием антагонистов витамина К при подозрении на развитие интракраниального кровоизлияния или при его наличии (**Good Practice statement**);

(2) Мы рекомендуем срочное ингибирование действия антагонистов витамина К у больных с интракраниальными кровоизлияниями (**Сильная рекомендация, промежуточное качество доказательств**), со следующими соображениями:

(a) Мы не рекомендуем проведение ингибирующей терапии у пациентов с подозрением на интракраниальное кровоизлияние вследствие тромбоза церебральных синусов (**Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств**);

(b) Мы рекомендуем оценить риск и пользу ингибирования VKA у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями с сопутствующими, опасными для жизни тромбозами, ишемией, гепарин – индуцированной тромбоцитопенией, или ДВС синдромом (**Good Practice statement**);

(3) Мы рекомендуем назначение витамина К для гарантированной длительной нормализации МНО при VKA – ассоциированных интракраниальных кровоизлияниях. Витамин К должен быть введен как можно скорее либо в качестве единственного препарата, или в сочетании с другими препаратами для ингибирования (**Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств**):

(a) Мы предлагаем введение витамина К в дозе 10 мг в/венно. Последующее введение зависит от уровня МНО (**Good Practice statement**);

(b) Если через 24-48 часов после введения уровень МНО составляет ≥ 1.4 , мы рекомендуем повторное введение витамина К в дозе 10 мг в/венно (**Good Practice statement**);

(4) Мы рекомендуем применить препараты РСС с 3 или 4 факторами, а не СЗП у пациентов с VKA - ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями и МНО ≥ 1.4 (**Сильная рекомендация, промежуточное качество доказательств**):

(a) Мы предлагаем использовать РСС с 4 факторами, а не РСС с 3 факторами (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(b) Мы предлагаем начальное ингибирование с использованием только одного препарата РСС (с 3-или 4-факторами), а не комбинацию с СЗП или rFVIIa (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(c) Мы рекомендуем дозировать РСС относительно массы тела пациента, а также в зависимости от уровня МНО и типа используемого препарата РСС (**Сильная рекомендация, промежуточное качество доказательств**);

(d) Мы рекомендуем повторить МНО после назначения препаратов РСС (оптимально через 15–60 минут), и определять уровень МНО с интервалом каждые 6–8 часов в течение следующих 24–48 часов. Последующее лечение должно быть основано на уровне измеренного МНО, с пониманием, что введение повторной дозы РСС может сопровождаться высоким риском развития тромботических осложнений и ДВС синдрома (**Good Practice statement**);

(е) Если повторно измеренный уровень МНО спустя 24-48 часов после первоначального введения препаратов РСС все еще ≥ 1.4 , можно рассмотреть вопрос об использовании СЗП (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(5) Мы не рекомендуем использование препаратов rFVIIa для ингибирования действия VKA. (**Сильная рекомендация, низкое качество доказательств**);

(6) Если препараты РСС не доступны или противопоказаны, мы рекомендуем проведение альтернативных методов лечения (**Сильная рекомендация, промежуточное качество доказательств**). Выбор метода лечения зависит от доступности различных методик и специфических факторов пациента (**Good Practice statement**):

(a) Мы рекомендуем лечение с использованием СЗП и витамина К (**Сильная рекомендация, промежуточное качество доказательств**);

(b) Мы рекомендуем использовать дозу СЗП 10-15 мл/кг в комбинации с одной дозой витамина К 10 мг в/венно (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**).

Прямые ингибиторы фактора Ха

В настоящее время для клинического применения доступны три оральных антикоагулянта (прямые ингибиторы фактора Ха): rivaroxaban, apixaban, и edoxaban (**Таблица 2**). Антикоагуляционный эффект связан с предотвращением образования протромбина в тромбин. Показания для применения этих препаратов включают первичную профилактику инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (rivaroxaban, apixaban, и edoxaban), лечение глубокого тромбоза вен и ТЭЛА (rivaroxaban, apixaban и edoxaban), и вторичную профилактику глубокого венозного тромбоз или ТЭЛА (только rivaroxaban и apixaban) [119–128]. Как и другие антикоагулянты, оральные ингибиторы фактора Ха ассоциируются с высоким риском развития интракраниального кровоизлияния. Однако, по результатам больших исследований оральных прямых ингибиторов фактора Ха для первичной профилактики инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, риск развития интракраниального кровоизлияния был значительно ниже, чем при приеме варфарина: (1) при приеме rivaroxaban 20 мг ежедневно (HR 0.67, 95% CI 0.47–0.93), apixaban 5 мг два раза в день (HR 0.42, 95% CI 0.30–0.58), и edoxaban 60 мг ежедневно (HR 0.54, 95% CI 0.38–0.77) [123, 124, 128]. Из-за их относительно короткого периода полураспада, прекращение приема препаратов может быть достаточно в случаях легкого, неопасного для жизни кровотечения [129], однако, может быть не оправдано у больных с интракраниальным кровоизлиянием из-за высокого риска увеличения объема гематомы и неврологического ухудшения. Информация об ингибировании действия оральных прямых ингибиторов фактора Ха, в основном, ограничена исследованиями ex vivo и in vivo на здоровых волонтерах и моделях кровотечения на животных.

Ингибирование действия оральных прямых ингибиторов факта Ха

Активированный уголь Применение 50 мг активированного угля в течение 2-х часов после однократного приема 20 мг apixaban снижает экспозицию препарата (время его действия) на 50% у здоровых волонтеров. Эффект был менее явным, когда активированный уголь был дан спустя 6 часов после приема apixaban [130]. Активированный уголь может также уменьшить концентрацию rivaroxaban, когда используется вскоре после приема препарата; однако, его эффективность может быть ограничена быстрым всасыванием rivaroxaban в желудке [131, 132]. Прием активированного угля может быть затруднен и способствовать развитию аспирации у не интубированных пациентов с измененным психическим статусом. Поэтому, прежде всего,

его назначение нужно рассмотреть у интубированных пациентов с зондированным желудком и у пациентов, находящихся в сознании с минимальным риском развития аспирации.

Гемодиализ не полностью ингибирует эффект этих препаратов, потому что они прочно связаны с белком.

Prothrombin Complex Concentrates (PCC), Activated PCC (aPCC), и rFVIIa

PCC с четырьмя факторами и aPCC были проверены в несколько исследованиях на здоровых людях и в исследованиях на животных с геморрагическими повреждениями. В исследовании на мышцах с интрапаренхиматозными кровоизлияниями вследствие приема rivaroxaban, назначение PCC с 4 факторами, СЗП или rFVIIa в течение 30 минут после развития кровоизлияния предотвратило увеличение объема гематомы в зависимости от дозы и активности факторов II и X [133]. Однако, ни один из этих трех препаратов полностью не скорректировал протромбиновое время. В двух исследованиях на животных с системными кровотечениями после воздействия большой дозы rivaroxaban, PCC с 4 факторами, aPCC, и rFVIIa значительно уменьшали время кровотечения и частично корректировали протромбиновое время [134]. Исследования на здоровых волонтерах продемонстрировало частичное или полное ингибирование действия rivaroxaban при использовании PCC с 4 факторами (50 МЕ/кг) [135–139], aPCC (25 и 80 МЕ/кг [136, 138, 139], и rFVIIa [136, 138]. Степень ингибирования, как кажется, зависит от определяемого параметра коагуляции [137, 139]. В исследовании *in vitro* было показано, что хотя некоторые параметры коагуляции могут быть улучшены после назначения прокоагулянтов, таких как, PCC, aPCC и rFVIIa, их исходные уровни не были полностью восстановлены [140]. В проспективном одноцентровом исследовании, включившем в течение 2013 – 2015 годов 127 пациентов с интрапаренхиматозными кровоизлияниями с 2013 до 2015 пять пациентов (4%) с кровотечением, связанном с приемом оральных ингибиторов фактора Ха, для ингибирования действия был использован aPCC. Ни у одного пациента не было зарегистрировано тромботических осложнений или увеличения объема гематомы [141]. Два клинических описательных случая показали использование aPCC у пациентов с rivaroxaban-индуцированной субдуральной гематомой и разрывом аневризмы подвздошной артерии, которым было проведено хирургическое вмешательство с соответствующим гемостазом и клиническим улучшением [142, 143]. В то время как результаты некоторых исследований продемонстрировали более эффективное действие aPCC и rFVIIa, чем PCC [136, 138, 144], результаты других отметили менее эффективное действие rFVIIa (120 мкг/кг) [138, 139]. Так как ни одно из этих исследований непосредственно не оценивало гемостаз, трудно определить, какие лабораторные параметры являются самыми значащими и, в свою очередь, какие препараты является самым эффективным для ингибирования действия rivaroxaban.

Результаты исследования *in vitro*, в котором кровь подвергали воздействию аrixaban показали, что использование PCC, aPCC, и rFVIIa улучшают генерацию тромбина, а использование aPCC и rFVIIa дополнительно сопровождалось уменьшением времени свертывания крови и временем формирования сгустка [145]. Однако, другие эксперименты на животных, с использованием rivaroxaban и аrixaban не сопровождалось уменьшением кровопотери после назначения PCC или rFVIIa, несмотря на частичное улучшение параметров коагуляции [146, 147].

Эффективность действия PCC, aPCC, и rFVIIa при индуцированных edoxaban коагулопатиях, была противоречивой [148, 149], но использование PCC с 4 факторами (10, 25, и 50 МЕ/кг), как было продемонстрировано, сопровождалось уменьшением кровотечения в моделях на животных [150], и после выполнения биопсии у здоровых волонтеров [151].

В целом, опубликованные данные не достаточны, чтобы поддержать эффективность доступных гемостатических препаратов для аннулирования действия оральных ингибиторов фактора Ха. Тем не менее, назначение данных препаратов желательно с целью коррекции коагулопатии. Из-за лучшей коррекции параметров коагуляции и более низкого риска развития тромбоэмболических осложнений, наиболее обосновано применение PCC с 4 факторами или aPCC.

Свежезамороженная плазма Информация об эффективности СЗП для аннулирования действия оральных ингибиторов фактора Ха очень скудная, так как, в большинстве исследований вместо СЗП использовался РСС. По результатам одного исследования на мышах, использование СЗП, РСС и rFVIIa предотвратило избыточное увеличение объема гематомы, вызванное rivaroxaban, но при этом отмечена только частичная коррекция параметров гемостаза [133]. Нет никаких данных по эффективности комбинации СЗП и РСС для аннулирования действия оральных ингибиторов фактора Ха.

Экспериментальные препараты Другие разрабатываемые препараты для полного аннулирования действия оральных ингибиторов фактора Ха отражены в **Таблице 4**.

Таблица 4. Специфические антидоты для новых оральных антикоагулянтов

Название	Тип препарата	Цель	Доказательная база
Aripazine (PER977)	Небольшие синтетические молекулы	Оральные ингибиторы фактора Ха (apixaban, edoxaban, rivaroxaban); Прямые ингибиторы тромбина (dabigatran); НФГ, НМГ	Не одобрен FDA. У 80 здоровых волонтеров при использовании edoxaban отмечено уменьшение времени свертывания крови [424]. Исследования на животных продемонстрировали прекращение кровотечения после приема rivaroxaban, apixaban, edoxaban или dabigatran [425–427]
Andexanet (RT064445)	Рекомбинантный модифицированный протеин фактора Ха	Оральные ингибиторы фактора Ха (apixaban, edoxaban, rivaroxaban); НМГ; пентасахариды	Не одобрен FDA. Результаты исследования ex vivo, на животных и фазы 2 на здоровых волонтерах продемонстрировали полное торможение фактора Ха, улучшение времени свертывания крови, восстановление гемостаза и уменьшение потери крови [174, 428–433]
Idarucizumab or Praxbind	гуманизированный фрагмент антитела, или Fab, против dabigatran	Dabigatran	Одобен FDA в октябре 2015 года после опубликования результатов исследования по безопасности Фазы I и промежуточного анализа исследования REVERSE AD [170, 171, 173, 434] Нормальный гемостаз был достигнут у 90% пациентов

Рекомендации по аннулированию действия оральных прямых ингибиторов фактора Ха

- (1) Мы рекомендуем прекратить прием оральных прямых ингибиторов фактора Ха при развитии или подозрении на интракраниальное кровоизлияние. **(Good Practice statement);**
- (2) Мы рекомендуем получить информацию о времени приема последней дозы орального прямого ингибитора фактора Ха, а также о возможных взаимодействиях лекарственных препаратов для более точной оценки степени антикоагуляции. **(Good Practice statement);**
- (3) Мы предполагаем, что фармакологическое аннулирование действия оральных прямых ингибиторов фактора Ха должно основываться, прежде всего, на клинических признаках кровотечения (массивное или интракраниальное), а не на показателях лабораторных тестов. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательства);**

(4) Мы рекомендуем использование активированного угля (50 г) в течение 2-х часов после последнего приема оральных прямых ингибиторов фактора Ха у интубированных пациентов с интракраниальными кровоизлияниями с установленным назогастральным зондом и/или у пациентов, находящихся в группе низкого риска по развитию аспирации. **(Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств);**

(5) Мы рекомендуем использование РСС с 4 факторами (50 МЕ/кг) или аРСС (50 МЕ/кг), если интракраниальное кровоизлияние произошло в пределах 3–5 периодов полувыведения препарата или в контексте печеночной недостаточности. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств);**

(6) Мы рекомендуем использование РСС с 4 факторами или аРСС, а не rFVIIa из-за более низкого риска развития неблагоприятных тромботических событий. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств).**

Прямые ингибиторы тромбина (DTI)

Прямые ингибиторы тромбина (DTI) используются для первичной профилактики инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [152], для лечения глубокого венозного тромбоза и эмболии легочной артерии [153, 154], а также при развитии гепарин индуцированной тромбоцитопении [155]. Доступные DTI включают dabigatran для орального применения, bivalirudin - только для внутривенного введения, desirudin - для подкожного введения, argatroban - только для внутривенного введения, и lepirudin - только для внутривенного введения, (Таблица 2). Сообщения о частоте и исходах DTI-индуцированных интракраниальных кровоизлияний достаточно редки. В подгрупповом анализе исследования **RE-LY** частота развития интракраниального кровоизлияния составила 0.2–0.3% в год при приеме dabigatran в дозе 220 мг или 300 мг в день, соответственно. По локализации все интракраниальные кровоизлияния распределились следующим образом: 46% - интрапаренхиматозное кровоизлияние, 45% - субдуральная гематома, и 8% - субарахноидальное кровоизлияние [156]. Частота развития интракраниальных кровоизлияний была значительно меньше независимо от дозировки dabigatran в сравнении с варфарином. Однако, частота развития серьезного кровотечения была меньше только при дозировке dabigatran 110 мг два раза в день. В фазе 2 исследования **RE-ALIGN**: dabigatran против варфарина у больных с механическими сердечными клапанами, ишемический или "неуточненный" инсульт развился у 5% пациентов, получающих 300 мг dabigatran ежедневно более чем 12 недель, хотя неясно, были ли среди "неуточненных" инсультов геморрагические. Серьезные кровотечения были зарегистрированы в 4% случаев и все они произошли в полость перикарда [157]. Данные по функциональным результатам после интракраниального кровоизлияния, ассоциированного с приемом прямых ингибиторов тромбина, в настоящее время не доступны; однако, регистрационные данные в настоящее время собираются.

Аннулирование действия DTI

Прекращение приема DTI При подозрении или верификации интракраниального кровоизлияния прием DTI должен быть прекращен. В большинстве случаев использование ингибиторов действия DTI должно быть начато в пределах 3-5 периодов полувыведения препарата, поскольку после этого наблюдается незначительный эффект антикоагуляции. У пациентов, которые принимали DTI с коротким периодом полураспада, может быть достаточным простое прекращение приема этого препарата. Однако, у пациентов с почечной недостаточностью усвоение некоторых DTI (например, dabigatran) происходит более медленно и может быть ингибировано в течение более продолжительного времени (Таблица 2). Точно так же у пациентов, принимающих ингибиторы Р-гликопротеида (например, циклоспорин, dronedarone, и кетоконазол), поглощение dabigatran может быть увеличено [161]. Одно исследование сообщило о восьми пациентах с интракраниальным кровоизлиянием, ассоциированным с приемом dabigatran. У этих пациентов был просто прекращен прием dabigatran без дальнейших вмешательств. Не было зафиксировано ни одного случая увеличения объема гематомы. Были отмечены приемлемые функциональные

исходы заболевания, хотя авторы не сообщают о временном интервале от последнего приема dabigatran до начала кровотечения. Кроме того, в данном исследовании не было контрольной группы [162].

Активированный уголь Оральный прием активированного угля может быть использован для удаления пролекарственных форм dabigatran из желудочно-кишечного тракта, при условии, что активированный уголь используется в течение двух часов после последнего приема dabigatran [163]. Как и в ситуации с оральными ингибиторами фактора Ха, внимание должно быть уделено риску аспирации у больных с измененным психическим статусом, особенно у не интубированных пациентов.

Idarucizumab (Praxbind) Idarucizumab - фрагмент моноклонального антитела, который разрушает связь тромбина с dabigatran (**Таблица 4**). Препарат одобрен FDA для использования в Соединенных Штатах в октябре 2015 для ингибирования dabigatran-ассоциированных коагулопатий у пациентов с опасными для жизни или неконтролируемыми кровотечениями и у пациентов, которым требуется проведение экстренных или срочных манипуляций и/или операций [164, 165]. Препарат обладает намного более выраженным аффинитетом к dabigatran, чем тромбин, в связи с чем, инактивирует его действие. Комплекс idarucizumab-dabigatran выводится почками. В исследовании *ex vivo* показано, что Idarucizumab в течение одной минуты после однократного введения полностью корректирует dabigatran-индуцированное увеличение АЧТВ и тромбиновое время [166]. В двух моделях кровотечения на животных, получающих dabigatran, введение idarucizumab привело к коррекции всех параметров коагуляции (протромбиновое время, АЧТВ, время свертывания крови, и время формирования сгустка). В исследовании *in vivo* эффективность idarucizumab при dabigatran-ассоциированном кровотечении у здоровых волонтеров, зависела от дозы введенного препарата и скорости формирования сгустка фибрина [167–169].

В фазе I, рандомизированного двойного ослепленного, плацебо-контролируемого исследования по безопасности у 110 здоровых мужчин добровольцев ранее не получавших dabigatran, назначение большой дозы idarucizumab (до 8 граммов в/в) было безопасно и хорошо переносилось. Нежелательные явления были незначительными (головные боли и эритема в месте внутривенного введения) и статистически не отличались от группы плацебо по частоте развития. Параметры коагуляции, такие как разведенное тромбиновое время, тромбиновое время, время свертывания крови, АЧТВ, эндогенный потенциал тромбина (ЕТР) и активированное время свертывания не изменялись под воздействием idarucizumab (т.е., idarucizumab не обладал протромботическим эффектом). Концентрация Idarucizumab быстро снижается до 4% спустя 4 ч после введения препарата. Плазменный период полураспада idarucizumab составил 45 минут (полный период полураспада - 10.3 ч) [170]. В другом проспективном рандомизированном исследовании I фазы 47 здоровых волонтеров, получавших 220 мг dabigatran два раза в день в течение 3 дней, введение idarucizumab привело к дозозависимому ингибированию действия препарата и коррекции параметров коагуляции (время свертывания крови, разбавленное тромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время и активированное время свертывания) с минимальными, умеренными нежелательными явлениями (эритема в места пункции, приступообразные ощущения жара, носовое кровотечение, гематурия и гематома в месте пункции) [171]. В другом, рандомизированном плацебо контролируемом исследовании с двойным ослеплением, 46 волонтеров среднего и пожилого возраста со сниженной функцией почек, которые получали dabigatran 150 или 220 мг два раза в день, были разделены в группы idarucizumab (до 5 г в/в) или плацебо. Не было зарегистрировано серьезных нежелательных событий. Idarucizumab к концу пятой минуты после в/в однократного введения полностью ингибировал эффект dabigatran (разведенное тромбиновое время, время свертывания крови и АЧТВ) [172]. В двух вышеупомянутых исследованиях, частичное ингибирование действия антикоагулянтов спустя 2-4 ч после введения idarucizumab было показано с использованием более низкой дозы idarucizumab (1 г в/в) [170, 171]. Промежуточный анализ 90 пациентов, включенных в проспективное когортное исследование по ингибированию действия dabigatran у больных с неконтролируемым и/или опасным для жизни кровотечением или у пациентов, которым необходимо выполнение экстренной или срочной манипуляции либо хирургического

вмешательства (**RE-VERSE AD [NCT02104947]**), показал, что idarucizumab (5 г путем 2-х кратного в/в введения по 2.5-г в течение 15 минут), способствовал полному аннулированию действия dabigatran (75-150 мг дважды в день) в течение 4 часов. Кроме того, idarucizumab нормализовал результаты тестов у 88–98% пациентов, у которых были патологические профили коагуляции (часто в течение нескольких минут). Плазменный уровень свободного dabigatran был <20 нг/мл у 93% пациентов через 12 ч и у 79% через 24 ч. В этом исследовании 64% пациентов получали dabigatran 110 мг два раза в день, и среднее время от последнего приема препарата составляло 15.4 ч. Нормальный гемостаз был достигнут в 92% случаев, у 33 из 36 пациентов, нуждающихся в операции или других манипуляциях. У 35 оцененных пациентов с кровотечением, гемостаз был восстановлен в среднем в течение 11.4 ч. Время достижения гемостаза было вторичным результатом, который оценивался клиническими врачами через 10, 30 минут, 1, 2, 4, 12, и спустя 24 ч после введения idarucizumab. Хотя была использована формализованная шкала оценки тяжести кровотечения, у небольшого числа пациентов применялся больший интервал между оценками. Трудность при оценке была отмечена у пациентов с внутричерепным или забрюшинным кровотечением, когда было не до конца ясно, является ли временной интервал в 11.4 ч точным до полного достижения гемостаза. Нежелательные явления включали 18 смертельных исходов (в 10 случаев из-за сосудистых причин) и у 5 пациентов вследствие тромботических событий после приема антикоагулянтов [173]. У 22 пациентов отмечено увеличение концентрации dabigatran (время свертывания крови) спустя 24 ч после введения idarucizumab. Главное ограничение этого исследования - отсутствие группы контроля.

Хотя уровень dabigatran, коррелирует с разведенным тромбиновым временем и esarin временем свертывания крови, эти тесты своевременно широко недоступны, и изготовитель в настоящее время не дает рекомендаций относительно лабораторного мониторинга. Поскольку чувствительность и специфичность этих лабораторных тестов для прогнозирования гемостаза и результата после введения idarucizumab в основном неизвестны, мы в настоящее время не рекомендуем контролировать или повторно вводить данные препараты на основании результатов лабораторных анализов. Скорее всего, повторное введение idarucizumab должно быть основано на клинических признаках продолжающегося кровотечения. Idarucizumab – является самым специфичным и самым быстродействующим препаратом для ингибирования действия dabigatran и его назначение, как кажется, является безопасным. Поскольку idarucizumab – это фрагментированный связанный антиген, у него нет эндогенных целей или связи с Fc рецепторами иммуноглобулинов. Кроме того, нарушение функции почек не изменяет эффективность idarucizumab, в связи с чем, нет необходимости коррекции дозы вводимого препарата. Потенциальные недостатки idarucizumab включают возможный rebound-эффект антикоагуляции из-за перераспределения dabigatran из внесосудистого во внутрисосудистое пространство и формирование антители против idarucizumab, которые могут ограничить его повторное использование. Однако эффекты idarucizumab, по-видимому, пролонгированы, потому что как только dabigatran перераспределяется из внесосудистого во внутрисосудистое пространство, он немедленно нейтрализуется idarucizumab, за счет градиента высокого распространения из внесосудистого пространства. С учетом того, что скорость диссоциации idarucizumab с dabigatran более 260 ч, эффект нейтрализации длителен [174]. У здоровых волонтеров, терапевтическая антикоагуляция dabigatran была достигнута спустя 24 ч после назначения idarucizumab. Кроме того, когда этим волонтерам спустя 2 месяца дали повторную дозу idarucizumab после первоначального введения, та же самая доза эффективно нейтрализовала dabigatran с минимальной иммуногенностью к лекарственному препарату [172].

Prothrombin Complex Concentrates (PCC) лучшие имеющиеся доказательства эффективности PCC при приеме DTI включают исследования на животных [158, 175–177], исследования на здоровых волонтерах [135, 138, 178], а также исследования in vivo [168, 169, 179]. Результаты нескольких преклинических исследований на животных показали, что PCC с 4 факторами (*Beriplex/Kcentra*), может уменьшить увеличение объема гематомы, привести к нормализации времени свертывания и коррекции гемостаза, а также снизить смертность [158, 175, 177, 179]. Результаты только одного исследования не продемонстрировали улучшенный гемостаз при использовании PCC или aPCC [176].

Однако в целом, преclinical исследования подтверждают уменьшение темпа кровотечения при использовании высоких доз РСС у животных, которым был введен dabigatran [158, 175, 177].

Есть несколько исследований на животных и здоровых волонтерах показывающих, что РСС может корректировать dabigatran-индуцированные лабораторные параметры коагулопатии [135, 138]. В небольшом проспективном, рандомизированном перекрестном исследовании на здоровых волонтерах, использование РСС с 4 факторами (*Kanokad*) корригировало dabigatran-индуцированный пролонгированный эндогенный потенциал тромбина в зависимости от концентрации [138]. В модели политравмы на свиньях с использованием dabigatran, применение РСС (*Beriplex/Kcentra*, *Cofact*, *Prothromplex NF*, *Octaplex*, *Bebulin* и *Profilnine*) значительно уменьшало dabigatran индуцированное увеличение тромбинового времени, время свертывания крови по результатам тромбозаграфии и время формирования сгустка на 80–90%. Однако, без предшествующего введения фибриногена, РСС не оказывало эффекта на АЧТВ [168, 169]. При повреждении почки в моделях на животных, введение РСС (*Beriplex/Kcentra*) привело к увеличению пиковой концентрации тромбина и сокращению тромбинового времени в зависимом от дозы. При этом не было отмечено никакого эффекта на АЧТВ [177].

Однако, результаты других исследований не продемонстрировали эффективность РСС в плане коррекции dabigatran-индуцированных лабораторных коагулопатий. Время кровотечения, тромбиновое время и АЧТВ было значительно уменьшено при введении РСС (*Octaplex*) в комбинации с rFVIIa в моделях на животных; однако, назначение только РСС не оказало никакого эффекта на эти параметры коагуляции [176]. В исследовании *in vitro*, введение РСС с 4 факторами (*Cofact*) не оказало никакого эффекта при нарушении свертывания крови [180]. В единственном проспективном перекрестном исследовании на людях *in vivo*, использование РСС с 4 факторами (*Cofact*; 50 МЕ/кг), не приводило к коррекции dabigatran-индуцированного увеличения тромбинового времени, эндогенного потенциала тромбина, *esarin* времени свертывания крови, или АЧТВ [135].

В целом, применение РСС, по всей видимости, полностью аннулирует dabigatran-индуцированное увеличение генерации тромбина, способствует быстрейшему формированию сгустка, и нормализует время свертывания крови в моделях на животных, однако, этот эффект вариабельный и зависит от дозы. Доказательная база в пользу эффективности у людей недостаточная [166, 168, 169, 176–179].

Activated Prothrombin Complex Concentrates (aPCC), в связи с вариабельным эффектом РСС при dabigatran-ассоциированных коагулопатиях, возрос интерес к активированным препаратам aPCC (FEIBA). В одном исследовании, использование РСС с 4 факторами и rFVIIa имело минимальный эффект на dabigatran-индуцированные коагулопатии в модели *in vitro*, введение aPCC (1.8 МЕ/мл), нормализовало время свертывания крови на 1/3 [180]. Другие исследования продемонстрировали, что aPCC корригирует латентный период эндогенного потенциала тромбина, образование тромбина, время свертывания крови, при выполнении тромбозаграфии и время формирования сгустка в зависимости от дозы [138, 166, 168, 176, 178]. Результаты одного описательного случая продемонстрировали восстановление гемостаза после введения aPCC при dabigatran-ассоциированном гемоперикарде [181]. Описано два случая использования aPCC с целью полного ингибирования действия dabigatran в экстренной хирургии (пластика грыжи и дренирование желчного пузыря) с минимальной интраоперационной кровопотерей [182, 183]. Другие описанные серии случаев (n=4) и истории болезни пациентов с опасным для жизни dabigatran-ассоциированными кровотечениями (включая два случая с субдуральными гематомами и интрапаренхиматозным кровоизлиянием), описывают адекватный гемостаз после назначения aPCC [143, 184]. В каждом из этих эпизодических случаев использовались различные тесты клинического или лабораторного гемостаза. Время от назначения dabigatran до развития кровотечения было очень вариабельным. Дозы aPCC в вышеупомянутых случаях колебались от 26 до 100 МЕ/кг [181–184]. Однако пациенту, который получил 26 МЕ/кг, потребовалось дополнительное введение 16 МЕ/кг из-за продолжающегося кровотечения [181]. **The European Heart Rhythm Association** и другие предложили дозу 50 МЕ/кг aPCC при dabigatran-ассоциированном кровотечении [185, 186]. Поскольку существует риск развития тромботических событий и ДВС при использовании более высоких доз, доза aPCC 50 МЕ/кг - вероятная и

обоснованная, хотя требуется проведение дальнейших исследований. Нет никаких исследований, непосредственно сравнивающих эффективность РСС и аРСС для улучшения гемостаза или ограничения роста гематомы у животных или людей, которым вводился dabigatran.

Применение РСС и аРСС может быть связано с серьезными побочными эффектами, такими как, артериальный и венозный тромбоз у 0.7–10% пациентов, немедленные аллергические реакции, и гепарин-индуцированная тромбоцитопения (в зависимости от содержания гепарина в РСС). Из-за более высокой концентрации протромбина и тромбина и наличия активированных факторов свертывающей системы крови в аРСС, ожидаемый риск тромбоза может быть выше при использовании аРСС, в сравнении с РСС [85, 93, 99, 104, 187–194].

Свежезамороженная плазма, использование СЗП в моделях на животных (dabigatran-индуцированное интрапаренхиматозное кровоизлияние у мышей) не продемонстрировало никакого влияния на смертность в течение 24 часов. Использование СЗП предотвратило увеличение объема гематомы при невысоких дозах dabigatran (4.5 мг/кг), но не имело никакого эффекта при использовании более высоких доз (9 мг/кг) [158]. В двух описательных случаях, экстренное введение СЗП было частью сложной терапевтической стратегии ингибирования dabigatran-индуцированного интракраниального кровоизлияния. В обоих из этих исследований были использованы различные препараты и методики, включая применение rFVIIa и гемодиализ, не позволяя вычленивть изолированный эффект СЗП [195, 196].

Рекомбинантный Фактор VIIa (rFVIIa) Только одно исследование in vitro в моделях на животных, продемонстрировало улучшенный гемостаз и увеличенное образование тромбина после введения rFVIIa [179]. Другие исследования не поддержали использование rFVIIa для ингибирования действия dabigatran. rFVIIa был не в состоянии предотвратить дальнейшее увеличение объема интрапаренхиматозной гематомы и снизить смертность в экспериментальном исследовании на мышах [158]. В другом исследовании на мышах, введение rFVIIa не оказало влияния на dabigatran-индуцированную кровопотерю и время кровотечения, хотя было отмечено уменьшение АЧТВ [176]. В исследовании на здоровых волонтерах, введение rFVIIa не увеличило пик тромбина выше нормы [138].

Гемодиализ из-за низкой ассоциации с белками (35%) и высоким показателем почечной экскреции, dabigatran может быть удален гемодиализом [197]. Доказательства эффективности гемодиализа ограничены небольшим одноцентровым исследованием без данных по пациентам с интракраниальными кровоизлияниями или их долгосрочным результатам. Одно исследование изучало клиренс dabigatran у семи клинически стабильных пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующим проведение гемодиализа. После 4-х часов гемодиализа, плазменный клиренс dabigatran был 48.8% при скорости кровотока 200 мл/мин, 57–58.5% при 300 мл/мин и 59.3% при 400 мл/мин. У четырех пациентов через 8 ч после прекращения гемодиализа, было отмечено увеличение плазменной концентрации dabigatran (7.2–15.5%). АЧТВ и тромбиновое время были заметно снижено [198]. В другом одноцентровом исследовании 35 пациентов с умеренной, среднетяжелой, тяжелой, или терминальной стадией почечного повреждения однократно получали 150 мг dabigatran. Почечная экскреция dabigatran зависела от степени почечной недостаточности. Приблизительно 62-68% dabigatran был удалено после 4 ч гемодиализа [197]. В двух сообщениях описательных случаев (5 и 7 пациентов, соответственно), гемодиализ был включен как часть лечения dabigatran-индуцированного кровоизлияния. Гемодиализ был проведен или прерывистым методом (2–4 процедуры) либо методом непрерывной вено-венозной гемодиоафльтрации (CVVHDF), приводящей к уменьшению уровня dabigatran на 45–77% после 4 часов гемодиализа. Иницирование CVVHDF после прерывистого гемодиализа уменьшало rebound эффект коагулопатии у одного пациента и способствовал сокращению концентрации dabigatran на 81% через 30 часов. В каждом исследовании умерло по двое пациентов [195, 196]. Другие авторы отметили, что учитывая большой объем распределения в терминальной стадии заболевания почек, ингибирование dabigatran

может потребовать проведение непрерывного гемодиализа, чтобы предотвратить rebound эффект коагулопатии [199].

В целом, гемодиализ и CVVHDF, являются эффективными стратегиями для экстренного ингибирования действия dabigatran при высоких скоростях потока крови 200-400 мл/мин и скорости потока диализата 700 мл/мин в течение, по крайней мере, 4-х часов, сопровождаемый непрерывной заместительной почечной терапией. Рекомендован контроль rebound эффекта dabigatran в пределах 4- 8 часов после гемодиализа.

Необходимо рассмотреть определенные риски при проведении гемодиализа у больных с интракраниальным кровоизлиянием. Во-первых, высока потенциальная вероятность развития отека мозга вследствие увеличения содержания воды в мозге из-за быстрого снижения уровня мочевины в крови, что может привести к повышенному внутричерепному давлению. Во-вторых, есть риск сокращения мозговой перфузии из-за системной гипотензии. Даже незначительные колебания АД или электролитные изменения могут привести к вторичному повреждению мозга, в связи с нарушением ауторегуляции [200]. Один из способов противостоять этим рискам состоит в том, чтобы использовать непрерывную почечную заместительную терапию и уменьшить скорость потока диализата и крови. К сожалению, высокие скорости потока необходимы для эффективного удаления dabigatran. У больных с интракраниальным кровоизлиянием, сопровождающимся смещением срединных структур мозга, масс-эффектом или отеком, проведение диализа может быть опасным [201–204].

Другие исследуемые препараты, ингибирующие действие DTI отражены в **Таблице 4** (см. выше).

Idarucizumab должен быть препаратом первой линии для ингибирования действия dabigatran в контексте интракраниального кровоизлияния. Если препарат недоступен, возможно использование РСС с 4 факторами и аРСС на основании данных, что эти препараты могут улучшить гемостаз и корректировать dabigatran-индуцированные коагулопатии в моделях на животных и здоровых волонтерах. Из-за рисков развития синдрома дисэквилибрации при диализе, развития отека мозга, и повышения ВЧД, гемодиализ должен быть рассмотрен прежде всего, у больных с продолжающимся клинически значимым кровотечением, в случае переносимости пациентом высокого диализного потока. Повторное введение idarucizumab при продолжающемся клинически значимом кровотечении может также быть предметом выбора. Недостаточно доказательств в пользу эффективности СЗП или rFVIIa, чтобы поддержать их использование для ингибирования действия DTI.

Рекомендации по ингибированию действия DTI

- (1) Мы рекомендуем прекратить прием прямых ингибиторов тромбина при подозрении на развитие интракраниального кровоизлияния или при его наличии (**Good Practice statement**);
- (2) Мы рекомендуем получить информацию о времени приема последней дозы прямого ингибитора тромбина, почечной функции, а также о возможных взаимодействиях лекарственных препаратов для более точной оценки степени антикоагуляции. (**Good Practice statement**);
- (3) Мы полагаем, что фармакологическое ингибирование действия прямых ингибиторов тромбина должно быть основано, прежде всего, на клинических признаках кровотечения, включая интракраниальное кровоизлияние, а не на показателях лабораторного тестирования. (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);
- (4) Мы предлагаем назначить активированный уголь (50 г) у интубированных пациентов с интракраниальными кровоизлияниями с установленным назогастральным зондом и/или у пациентов, находящихся в группе низкого риска по развитию аспирации, при условии, что последний прием прямых ингибиторов тромбина был не более 2-х часов назад. (**Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств**);

(5) Мы рекомендуем применить idarucizumab (5 г в/в в двух разделенных дозах) пациентам с dabigatran-индуцированным интракраниальным кровоизлиянием при условии:

(a) dabigatran был применен в пределах 3-5 периодов полураспада и нет никаких признаков почечной недостаточности (**Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств**);

(b) есть почечная недостаточность, приводящая к продолжающейся экспозиции препарата вне нормальных 3–5 периодов полураспада (**Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств**);

(6) Мы предлагаем применить аРСС (50 Ед/кг) или РСС с 4 факторами (50 Ед/кг) у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, связанными с приемом прямых ингибиторов тромбина в случае недоступности idarucizumab или если кровотечение связано с другими DTI кроме dabigatran, при условии:

(a) прямой ингибитор тромбина был применен в пределах 3-5 периодов полураспада и нет никаких признаков почечной недостаточности (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(b) есть почечная недостаточность, приводящая к продолжающейся экспозиции препарата вне нормальных 3–5 периодов полураспада (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(7) У больных с dabigatran-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями и почечной недостаточностью или передозировкой dabigatran, мы рекомендуем проведение гемодиализа, если idarucizumab не доступен. (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(8) У больных с dabigatran-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, которым уже был введен idarucizumab, РСС или аРСС, с продолжающимся клинически значимым кровотечением мы рекомендуем повторное введение idarucizumab и/или проведение гемодиализа. (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(9) Мы против назначения rFVIIa или СЗП при DTI-ассоциированных интракраниальных кровоизлияниях (**Сильная рекомендация, низкое качество доказательств**).

Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин (НФГ) является парентеральным антикоагулянтом, который косвенно ингибирует фактор Ха и фактор IIa через антитромбин. Гепарин-ассоциированное внутримозговое кровоизлияние происходит в 0–0.1% случаев при внутривенном введении гепарина по не неврологическим показаниям [205–208]. Хотя есть много исследований, оценивающих фармакологическую нейтрализацию гепарина, немногие из них специфично изучали ингибирование действия при гепарин-ассоциированном интракраниальном кровоизлиянии.

Ингибиторы НФГ

Протамина сульфат - белок, полученный из спермы рыб. Связывает гепарин и формирует стабильную соль. Нет никаких проспективных исследований, оценивающих эффективность протамина в изменении действия НФГ при интракраниальном кровоизлиянии. Однако, несколько исследований на животных демонстрируют, что протамин полностью нейтрализует активность гепарина (АЧТВ, антифактор Ха и R уровни на тромбоэластограмме) и уменьшает вызванную гепарином кровопотерю [209–217]. Кроме того, существует значительное количество данных по ингибированию действия гепарина in vitro [218–220] и в других популяциях пациентов [215, 221–223]. В

рандомизированном, двойном слепом, перекрестном исследовании на 15 здоровых волонтерах, протамина (1 мг на 100 Ед НФГ) привел почти к полной коррекции уровней АЧТВ, тромбинового времени и антифактора Ха [224]. В исследовании, включившем 201 пациента, переносящих катетеризацию сердца с гепарином, в 92% случаев было продемонстрировано эффективное восстановление АЧТВ после введения протамина (1 мг на 100 Ед НФГ) [221]. Кроме того, в небольшом рандомизированном исследовании пациентов, которым выполнялась АКШ на работающем сердце, введение протамина (1 мг на 100 Ед НФГ), сопровождалось значительным уменьшением послеоперационного кровотечения, меньшей необходимостью гемотрансфузии, и развития гемоперикарда [225]. В другом рандомизированном, двойном ослепленном исследовании физраствора против протамина для ингибирования гепарина у 120 сосудистых хирургических пациентов, плазменная концентрация гепарина, АЧТВ, и активированное время свертывания крови были значительно ниже у тех, кто получал протамин по сравнению с физраствором. Однако, полная хирургическая потеря крови между группами отличалась незначительно [226].

Есть небольшие данные, в поддержку ингибирования профилактических доз гепарина. В рандомизированном, контролируемом исследовании 115 пациентов с острым тромбозом глубоких вен, при назначении эквивалентной дозы НФГ в/венно или п/к, периодическое п/к введение гепарина не поддержало АЧТВ в терапевтическом диапазоне [227]. Поэтому, ингибирование фракционно вводимой п/к низкой дозы гепарина, используемой для фармакопрофилактики венозной тромбоземболии, не рекомендуется. Однако, если подкожное назначение приводит к увеличению АЧТВ, применение ингибиторов может быть обоснованным.

В целом, 1 мг протамина нейтрализует 80–120 единиц НФГ [228, 229]. Период полураспада протамина приблизительно 7 минут [230], тогда как период полураспада НФГ составляет 60–90 минут [231]. Поэтому, дозирование протамина должно составлять сумму НФГ, введенного за предыдущие 2–3 ч [218, 232]. Для простоты и целесообразности, наиболее предпочтительное дозирование - 1 мг протамин на 100 единиц НФГ, введенного за последние 2–3 ч [233]. Последующее назначение обычно зависит от уровня АЧТВ [234, 235]. Дозировка протамина не должна превышать 20 мг/минуту и не превышать дозу в 50 мг в течение 10 минут [236, 237]. Повторная доза протамина может быть необходима для полного ингибирования действия НФГ (из-за его короткого периода полураспада и быстрого клиренса); однако, чрезмерное назначение протамина может усилить кровотечение, так как сам протамин является слабым антикоагулянтом.

Побочные реакции (анафилаксия, гипотензия, брадикардия, и бронхоспазм), зависят от дозы, но могут быть нивелированы при меньшей скорости введения [218, 238–240]. Пациенты, которые ранее получали препараты инсулина, перенесли вазэктомия, или имеют известную аллергию на рыбу, могут быть подвергнуты повышенному риску побочных реакций. Пациентам, находящимся в группе риска аллергии можно назначить кортикостероиды и антигистаминные препараты, хотя это не до конца уменьшает риск отрицательных воздействий и не должно задерживать введение ингибиторов [241].

Другие ингибиторы rFVIIa имеет продемонстрированную эффективность при ингибировании действия НФГ в исследованиях на животных и единичных описательных случаях, хотя остается неизвестным, если какие либо преимущества по сравнению с протамином [242–245].

Рекомендации по ингибированию действия НФГ

(1) Мы рекомендуем прекратить введение гепарина при подозрении на развитие интракраниального кровоизлияния или при его наличии (**Good Practice statement**);

(2) Мы рекомендуем срочно полностью ингибировать действие НФГ у пациентов при развитии интракраниального кровоизлияния во время введения гепарина по любым показаниям. (**Good Practice statement**);

(3) Мы не рекомендуем рутинное ингибирование профилактических доз гепарина, вводимого подкожно. (**Good Practice statement**):

(a) Мы предлагаем рассмотреть ингибирование профилактических доз подкожно вводимого гепарина в случае значительного повышения АЧТВ (**Good Practice statement**);

(4) Мы рекомендуем использовать внутривенное введение протамина сульфата, чтобы полностью ингибировать действие гепарина в контексте интракраниальных кровоизлияний. (**Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств**):

(a) Мы рекомендуем дозировать протамин в зависимости от дозы гепарина, введенного за предыдущие 2–3 ч. (**Сильная рекомендация, высокое качество доказательств**);

(b) Мы рекомендуем вводить протамин сульфат в дозе 1 мг на каждые 100 единиц гепарина, введенных за последние 2–3 ч с максимальной разовой дозой 50 мг. (**Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств**);

(c) Если АЧТВ остается повышенным, мы предлагаем повторное введение протамина в дозе 0.5 мг на 100 единиц НФГ. (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**).

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

НМГ связывают и активируют антитромбин, который ингибирует факторы коагуляции Ха и Па. НМГ имеют более предсказуемую фармакокинетику и биодоступность, чем НФГ [246]. Enoxaparin и dalteparin - препараты, одобренные FDA и доступны в Соединенных Штатах, в то время как nadroparin и tinzaparin доступны только за пределами США. Danaparoid – гепариноид, обладает подобным действием как и у НМГ (**Таблица 2** см. выше).

НМГ назначаются для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен, острой легочной эмболии, нестабильной стенокардии и инфаркта без подъема сегмента ST (NSTEMI) [246]. Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований, изучающих различия в частоте развития рецидивных эмболических событий, серьезного кровотечения и общей смертности между НФГ и НМГ при лечении венозной тромбоземболии в целом не определяют статистически значимые различия в частоте рецидивов или серьезного кровотечения. Однако, результаты этих исследований показали, что лечение НМГ связано со значительно меньшей смертностью (RR 0.76, 95% CI 0.59–0.98) по сравнению с НФГ при лечении венозной тромбоземболии [247, 248]. Кроме того, несколько мультицентровых рандомизированных исследований поддерживают использование НМГ для венозной профилактики тромбоземболии у пациентов с повреждениями ЦНС и находящихся в критическом состоянии [249–253].

Лекарственная форма и дозирование НМГ могут повлиять на риск развития кровотечения. Кокрейновский обзор 19-ти исследований сравнивал подкожное введение НМГ с в/венным введением НФГ при лечении венозной тромбоземболии. Совокупный риск кровотечения был ниже при использовании НМГ в общей объединенной когорте 7124 пациентов (OR 0.57, 95% CI 0.39–0.83), но только исследования, оценивающие tinzaparin продемонстрировали значительное снижение частоты развития серьезного кровотечения (OR 0.30, 95% CI 0.12–0.73) [248]. С другой стороны, енохапарин увеличивал риск развития серьезного кровотечения (OR 1.14, 95% CI 0.5–2.61), также, как и reviparin (OR 1.26, 95% CI 0.49–3.19), хотя эти результаты не были статистически значимыми. При назначении НМГ в профилактических дозах есть небольшие данные демонстрирующие воздействие НМГ на риск развития серьезных кровотечений [254, 255].

Из-за сниженной частоты введения, более низкого риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и безопасного профиля, НМГ обычно используются для лечения венозной тромбоземболии и профилактики в определенных группах пациентов. Однако, учитывая отсутствие специфических ингибиторов для полного ингибирования действия НМГ, остается спорным утверждение, предпочтительны ли НМГ для

терапевтической антикоагуляции или профилактики венозной тромбоэмболии у неврологических пациентов, находящихся в критическом состоянии, у которых риск развития интракраниального кровоизлияния значительно выше.

Ингибиторы НМГ

Протамина сульфат В настоящее время, нет специфических ингибиторов НМГ. Протамин широко используется; однако, его способность полностью ингибировать НМГ значительно варьируема, и основана прежде всего на молекулярной массе и плотности заряда сульфата у различных НМГ. Например, протамин более эффективен для ингибирования действия очень сульфатированного tinzaparin по сравнению с dalteparin или эпохарарин [256, 257]. Кроме того, если anti-IIa активность НМГ можно успешно нейтрализовать, активность anti-Xa нейтрализуется лишь частично. В исследовании *in vitro* плазмы от пациентов с нормальными профилями коагуляции, обработанной tinzaparin, протамин полностью ингибировал 99% anti-IIa активность и 40% активности anti-Xa. В плазме, которая была обработана эпохарарин, только 64% активности anti-IIa и 35% активности anti-Xa были полностью ингибированы протамином [256]. Другие исследования сочли подобными нейтрализацию tinzaparin-индуцированную anti-Xa и anti-IIa активность протамином [258]. Результаты одного исследования показали, что протамин улучшает активность фактора Ха в эпохарарин-обработанной плазме, но только приблизительно до 40% нормальных значений [259]. Эффективность протамина в отношении Danaparoid и fondaparinux достаточно низкая в связи с повышенной активностью anti-Xa. [256].

Несмотря на ограниченные возможности полностью ингибировать anti-Xa активность, протамин может частично улучшить гемостаз вследствие уменьшения торможения тканевых факторов свертывания, вызванного НМГ [260, 261]. Действительно, некоторые клинические исследования не обнаружили корреляцию между тенденцией к кровотечению и anti-Xa активностью [262]. В рандомизированном, двойном ослепленном исследовании 194 пациентов с острой венозной тромбоэмболией, не было выявлено никаких корреляций между самыми высокими уровнями anti-Xa и геморрагическими осложнениями [263]. В моделях на животных, протамин уменьшал кровотечение, индуцированное НМГ, несмотря на то, что ограничил эффекты коррекции анти - Ха и anti-IIa [264, 265]. В маленькой описательной серии случаев, включая 14 пациентов с активным кровотечением на терапевтической дозе эпохарарин, протамин остановил продолжающееся кровотечение у 64% пациентов, несмотря на незначительное действие на уровень анти - Ха [266]. В этом исследовании, у 36% (5 из 14 пациентов) кровотечение продолжилось, несмотря на протамин, хотя зачастую это было связано с недостаточной дозой протамина [266]. Однако, другая история болезни описывает продолжающееся эпохарарин-индуцированное внутримозговое кровоизлияние, связанное с повышенными уровнями anti-Xa, несмотря на кратное число дозы протамина, подчеркивая его потенциально неполную эффективность при ингибировании действия НМГ [267]. Стандартная доза протамина составляет 1 мг на 1 мг эпохарарин, введенного в течение предыдущих 8 ч, с максимальной разовой дозой 50 мг [237]. В случае, если от момента приема эпохарарин прошло более, чем 8 ч, рекомендуемая доза протамина составляет 0.5 мг на 1 мг эпохарарин [262, 265, 266, 268]. Для tinzaparin и dalteparin, 1 мг протамина должен быть применен на каждые 100 anti-Xa единиц НМГ [224, 269, 270]. При продолжающемся кровотечении может быть использовано дополнительное введение протамина в дозе 0.5 мг на каждые 100 anti-Xa единиц НМГ [224, 258].

Рекомбинантный фактор VIIa rFVIIa может быть эффективен при ингибировании действия НМГ. Одно клиническое исследование показало, что уровень фактора VIIa снижается на 65% в течение часа после введения эпохарарин [271]. Исследование *ex vivo* с использованием тромбоэластографии предполагает, что rFVIIa может полностью аннулировать эффекты эпохарарин [272]. Время кровотечения и потеря крови были также уменьшены у tinzaparin-леченных крыс, которые получили rFVIIa [243]. С другой стороны, rFVIIa не продемонстрировал улучшение времени кровотечения у кролика, которому вводился НМГ [273]. Несколько историй болезни описали применение rFVIIa при НМГ-индуцированном кровотечении и продемонстрировали потенциальную

полезность у больных с ожирением или с почечной недостаточностью [274–281]. Из-за высокого риска венозного и артериального тромбоза, rFVIIa должен быть использован у пациентов с противопоказаниями к протамину или НМГ-индуцированном кровотечении, невосприимчивому к протамину.

Гемодиализ НМГ имеют повышенную биоаккумуляцию при почечном повреждении [282, 283] и несколько тематических исследований указали на возможный повышенный риск кровотечения в этой группе пациентов [282–287]. Однако, метаанализ рандомизированных контролируемых исследований НМГ (в профилактических дозах) у пациентов, находящихся на гемодиализе не нашли значительную разницу в частоте развития кровотечения или тромбозов по сравнению с НФГ [288].

Одно исследование не выявило никакого накопления и удаления НМГ (nadroparin) во время непрерывной вено-венозной гемодиализации, предполагая, что гемодиализ не может быть эффективной экстренной стратегией ингибирования действия НМГ [289]. Однако, в фармакокинетическом исследовании, dalteparin был элиминирован до нулевого значения более чем за 240 минут диализа [290]. Клиренс различных НМГ через гемодиализ, вероятно, зависит от их молекулярного размера и других специфических факторов и требуется больше данных, прежде чем почечная заместительная терапия может быть рекомендована как стратегия ингибирования действия НМГ.

Гепариноиды Danaparoid: Danaparoid – комбинация глюкозаминогликанов (84% сульфат гепарина, 12% сульфат дерматана, и 4% сульфат хондроитина), который получен из того же самого вещества в свиной слизистой оболочке кишечника, что и НФГ и НМГ. Недоступен в США, но остается доступным в других странах. Ингибирует факторы Ха и Па намного сильнее, чем НФГ (22–28:1) посредством установленного антитромбинового механизма [291, 292]. Активность anti-Ха 1 мг danaparoid приблизительно в десять раз меньше, чем НМГ [293].

Серьезное кровотечение происходит у 2.5–3.1% пациентов, получающих danaparoid [294–296]. В исследовании ex vivo, danaparoid не был полностью ингибирован протамином, РСС, СЗП или aРСС. Однако rFVIIa улучшил эндогенный потенциал тромбина на 40% и снизил anti-Ха активность на 16% [256]. Плазмоферез также использовался для ингибирования на стадии становления danaparoid, хотя его эффективность не установлена [297]. Так как никакие другие варианты ингибирования не существуют, rFVIIa можно рассмотреть для danaparoid-индуцированного внутричерепного кровотечения. Новые появляющиеся препараты для ингибирования могут играть роль в будущем (Таблица 4, см. выше) [174].

Рекомендации по ингибированию действия НМГ

- (1) Мы рекомендуем прекратить введение НМГ при подозрении на развитие интракраниального кровоизлияния или при его наличии (**Good Practice statement**);
- (2) Мы рекомендуем полностью ингибировать действие НМГ у больных с интракраниальными кровоизлияниями, получающих терапевтические дозы НМГ. (**Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств**);
- (3) Мы рекомендуем назначение протамина путем медленного внутривенного введения в течение приблизительно 10 минут, согласно следующему дозированию:
 - (a) Для эпохарагин: протамин должен быть применен в дозе 1 мг на каждый 1 мг эпохарагин, введенного в последние 8 часов (максимальная разовая доза 50 мг). Если эпохарагин был введен в течение 8–12 ч, рекомендованная дозировка протамина составляет 0.5 мг на 1 мг эпохарагин. По истечении 3–5 периодов полураспада, протамин, вероятно неэффективен. (**Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств**);

(b) Для dalteparin, nadroparin, и tinzaparin: доза протамина составляет 1 мг на 100 anti-Xa единиц НМГ, введенных в течение предшествующих 3-5 периодов полураспада, до максимальной разовой дозы 50 мг. **(Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств);**

(c) В случае продолжения опасного для жизни кровотечения, а также при наличии почечной недостаточности, мы предлагаем повторное введение протамина (0.5 мг протамина на 100 anti-Xa единиц или на 1 мг эпохарин). **(Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств);**

(4) Мы предлагаем введение rFVIIa (90 мкг/кг в/венно) при наличии противопоказаний для использования протамина. **(Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств);**

(5) Мы рекомендуем ингибирование действия НМГ у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, получающих профилактические дозы НМГ. **(Good Practice statement);**

(6) Мы предлагаем не использовать протамин для ингибирования действия danaparoid. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств);**

(7) Мы предлагаем полностью ингибировать действие danaparoid путем однократного введения rFVIIa (90 мкг/кг в/венно) в контексте внутримозгового кровоизлияния. **(Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств);**

(8) Мы против использования СЗП, РСС или аРСС для ингибирования действия НМГ. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств).**

Пентасакхариды

Пентасакхариды, включая fondaparinux, idraparinux, и idrabiotaparinux, были изучены для лечения венозной тромбоэмболии, поверхностного тромбоза вен голени [298], и острого коронарного синдрома [299]. Также они были изучены для профилактики венозной тромбоэмболии в группах умеренного и высокого риска, включая пациентов, которым предстояло выполнение больших гинекологических, урологических, или ортопедических операций [299–301]. Fondaparinux - единственный пентасакхарид, доступный в США. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III. Нейтрализация фактора Ха прерывает каскад коагуляции, ингибирует генерацию тромбина и, следовательно, тромбообразование. Фондапаринукс не инактивирует уже образовавшийся тромбин и не влияет на тромбоциты. [302, 303]. В отличие от гепарина, fondaparinux ассоциируется с минимальным риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Частота массивного кровотечения у пациентов, получающих полную дозу fondaparinux - 1.3% [304].

Ингибиторы пентасакхаридов

Концентраты комплекса протромбина (РСС, аРСС) Как и в случае с другими антикоагулянтами, действие пентасакхаридов должно быть ингибировано в контексте внутримозгового кровотечения. В отличие от НМГ и гепарина, протамин не полностью ингибирует действие пентасакхаридов [305, 306]. Хотя нет никакого целенаправленного ингибитора для fondaparinux, небольшие исследования показывают, что аРСС может нормализовать время генерации тромбина, которое продлено при приеме fondaparinux. В исследовании in vitro изучали действие rFVIIa, РСС и аРСС на кровь здоровых волонтеров, получающих fondaparinux. РСС продемонстрировал некоторую дозозависимую нормализацию времени генерации тромбина, в то время как rFVIIa не показал эффективности ни при одном уровне дозирования. аРСС в дозе 20 МЕ/кг эффективно нормализовал время генерации тромбина [307]. В исследовании на крысах, получающих fondaparinux, аРСС, уменьшал время кровотечения и объем кровопотери, в

то время как rFVIIa нормализовал лабораторные исследования коагуляции, но не оказывал никакого эффекта на время кровотечения и объем кровопотери [308].

Исследования на животных предполагают, что РСС может также быть эффективным при приеме fondaparinux [309].

rFVIIa rFVIIa изменяет некоторые лабораторные маркеры коагулопатии после назначения fondaparinux [310–312]. Несколько исследований fondaparinux и idraparinux на здоровых волонтерах продемонстрировали, что rFVIIa корректирует время генерации тромбина [310, 311, 313], время свертывания крови [312, 314], АЧТВ, тромбиновое время [311] и показатели коагулопатии по результатам коагулограммы [272]. Однако это только частично предотвращает фибринолиз [312, 314], может не уменьшить задержку в активации тромбина, вызванную более высокими дозами fondaparinux [313], и не оказывает никакого эффекта на фактор Ха [272]. Одно исследование нашло, что rFVIIa не полностью изменял подавляющие эффекты fondaparinux на генерацию тромбина [313].

Ни одно из вышеупомянутых исследований не исследовало гемостаз или клиническую эффективность rFVIIa при кровотечениях, связанных с приемом пентасакхаридов. Одно ретроспективное исследование изучало пациентов с острым коронарным синдромом и венозной тромбоэмболией, получающих fondaparinux. Было отмечено 10%-е уменьшение гематокрита, интракраниальных кровоизлияний и сердечно-сосудистой недостаточности. Вмешательства были многократными и не стандартизированными, включали назначение РСС, переливание тромбоцитов, прямой гемостатический контроль, и назначение rFVIIa (90 мкг/кг). Лабораторные маркеры клинической эффективности включали измерение тромбинового времени, АЧТВ, anti-Ха активности, и времени генерации тромбина. Гемостаз был достигнут при использовании rFVIIa у 50% (n=8) пациентов [315]. Поскольку два исследования нашли, что использование aPCС привело к нормализации лабораторных показателей и уменьшению времени кровотечения в сравнении с rFVIIa, мы рекомендуем aPCС для ингибирования действия пентасакхаридов [307, 308].

Рекомендации по ингибированию действия пентасакхаридов

(1) Мы рекомендуем прекратить введение пентасакхаридов при подозрении на развитие интракраниального кровоизлияния или при его наличии (**Good Practice statement**);

(2) Мы рекомендуем полностью ингибировать действие пентасакхаридов у больных с интракраниальными кровоизлияниями, получающих терапевтические дозы. (**Good Practice statement**):

(a) Мы предлагаем использование aPCС (20 МЕ/кг) для ингибирования действия пентасакхаридов. (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(b) Если использование aPCС противопоказано или препарат не доступен, мы предлагаем использовать rFVIIa (90 мкг/кг). (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(c) Мы не рекомендуем применение протамина для ингибирования действия пентасакхаридов. (**Сильная рекомендация, низкое качество доказательств**);

(3) У пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, получающих пентасакхариды для профилактики венозной тромбоэмболии, мы против ингибирования, если нет доказательств биоаккумуляции или ухудшенного клиренса. (**Good Practice statement**).

Тромболитики (активаторы плазминогена)

Активаторы плазминогена преобразовывают плазминоген в плазмин, который разрушает фибриноген и фибрин и вызывает тромболизис. Подразделяются на "фибрин

неселективные" и "фибрин селективные". Фибрин неселективные активаторы плазминогена разрушают и фибриноген и фибрин, вызывая антикоагуляцию, что, в дополнение к тромболитическому, может способствовать развитию кровотечения. Неселективные препараты включают урокиназу активатор плазминогена и стрептокиназу. Фибрин селективные препараты, прежде всего, способствуют деградации фибрина. А активаторы плазминогена преобразовывают плазминоген в плазмин эффективнее в присутствии фибрина, чем фибриноген. Включают рекомбинантный активатор плазминогена (rtPA) и связанные молекулы reteplase и tenecteplase (Таблица 2).

В зависимости от дозы, активаторы плазминогена могут вызывать распад фибриногена, сопровождаемого низким уровнем фибриногена в плазме крови и повышенным уровнем продуктов деградации фибрина [316–318]. Следующее введение 100 мг альтеплазы снижает концентрацию фибриногена на 16–36% [319, 320]. Значительное снижение уровня фибриногена после введения альтеплазы происходит приблизительно в 5% случаев инсульта [321]. В контролируемом исследовании, у 8 из 73 (11%) пациентов, получающих 1.25 мг/кг альтеплазы за пределами 3-х часового окна, развилось снижение уровня фибриногена ниже 100 мг/дл [320]. Медленное восстановление уровня фибриногена в крови у многих пациентов происходит в течение 24-х часов [317, 322], но в некоторых случаях уровень фибриногена может быть уменьшен на 87% и через 24 часа [321]. Как было показано, деградация фибриногена является независимым предиктором паренхиматозного кровотечения после использования rtPA при ишемическом инсульте. В одном проспективном исследовании, включившем 157 пациентов с ишемическим инсультом, которые получили rtPA, сниженный уровень фибриногена и повышенный уровень продуктов деградации фибрина были ассоциированы с увеличенным риском развития паренхиматозной гематомы [317, 322].

Тромболитические препараты также обладают антитромбоцитарным эффектом за счет плазмин-обусловленного распада фибриногена, распада тромбоцитов, торможения GP1b функции тромбоцитов [323, 324]. Активаторы плазминогена уменьшают агрегацию тромбоцитов и связывание фибриногена с GPIIb/IIIa рецепторами; однако, функция тромбоцитов может нормализоваться спустя 12 ч после введения тромболитика [316].

Показания для тромболитической терапии включают острый ишемический инсульт [325–327], ТЭЛА [328], и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. [329], хотя есть и другие показания для использования [330–335]. Третье поколение тромболитиков (reteplase, tenecteplase) имеют более длительный период полувыведения, в связи с чем, обладают терапевтическими преимуществами при инфаркте миокарда [336–341]. Однако, не была доказана эффективность и безопасность третьего поколения тромболитиков при остром ишемическом инсульте [342].

Симптомные интрапаренхиматозные кровоизлияния с масс-эффектом происходят приблизительно у 2–7% пациентов с ишемическим инсультом после внутривенного введения альтеплазы [325, 343–346]. При использовании тромболитиков по показаниям кроме ишемического инсульта, частота развития внутричерепного кровотечения очень низкая (0.4–0.9%)[347]. Симптомные интрапаренхиматозные кровоизлияния остаются разрушительными осложнениями тромболитической терапии с увеличением объема гематомы, развивающиеся максимум у 40% пациентов со смертностью в пределах 9 - 61% в течение 3-х месяцев [325, 348–350].

Ингибиторы тромболитиков

Введение тромболитиков должно быть немедленно остановлено у любого пациента с острыми клиническими признаками развития интракраниального кровоизлияния, которые должны быть подтверждены неконтрастной КТ головного мозга. Уровень фибриногена восстанавливается в течение нескольких часов, и в некоторых случаях может все еще быть очень низким через 24 часа [321, 349]. Предельный период полувыведения alteplase и tenecteplase длинее, по сравнению к их плазменным периодам полувыведения. Это означает, что действие тромболитика может сохраняться в течение нескольких часов после назначения [321], что в свою очередь обосновывает применение ингибиторов в течение первых 24 часов после введения тромболитика. В то время как ингибирование действия тромболитиков показано у пациентов с симптомными интракраниальными кровоизлияниями и/или при развитии массивной

интрапаренхиматозной гематомы с масс-эффектом, пациенты с незначительной, бессимптомной геморрагической трансформацией очага ишемии в головном мозге могут лечиться консервативно после оценки риска и пользы назначения ингибиторов.

Криопреципитат В мультицентровом, ретроспективном исследовании, 128 пациентов с симптомными внутричерепными кровотечениями после введения alteplase при ишемическом инсульте, уровень фибриногена <150 мг/дл был единственным значимым фактором, связанным с увеличением объема гематомы [350]. Кроме того, как было показано, при низком уровне фибриногена и повышенном риске развития интрапаренхиматозной гематомы после введения alteplase при ишемическом инсульте, обосновано возместить фибриноген при rtPA-ассоциированных интракраниальных кровоизлияниях [317]. Криопреципитат содержит фибриноген (200 мг/ед), фактор VIII, фибронектин, фактор XIII и фактор фон Виллебранда. Десять единиц криопреципитата поднимут уровень фибриногена примерно на 70 мг/дл у пациента массой около 70 кг. [351, 352]. В прошлом использовался целевой уровень фибриногена >100 мг/дл [353], хотя в настоящее время некоторые руководства рекомендуют более высокий целевой уровень 150 мг/дл [354, 355]. Кроме того, одно мультицентровое исследование продемонстрировало, что rtPA-ассоциированное увеличение внутримозговой гематомы было значительно больше при уровне фибриногена менее 150 мг/дл. Поэтому, обоснованным считается целевой уровень фибриногена \geq 150 мг/дл [350]. В целом, использование фибриногена как маркера для назначения криопреципитата может быть полезным, хотя нет никаких описательных случаев или данных клинических исследований, чтобы использовать это в практике [352].

Несмотря на взаимосвязь низкого уровня фибриногена с интрапаренхиматозным кровоизлиянием после введения тромболитиков, есть небольшие данные по результатам, поддерживающие полезность переливания криопреципитата. Ретроспективный обзор базы данных *"Get With the Guidelines – Stroke"* выявил 20 пациентов (из 2362 пациентов) с симптомными интрапаренхиматозными кровоизлияниями после в/в тромболитика альтеплазой. Ни один из используемых препаратов (FFP, криопреципит, витамин К, препараты тромбоцитов, и аминокaproновая кислота) не оказывал влияние на результаты, и продолжающееся кровотечение было выявлено у 4 из 10 пациентов при последующей нейровизуализации [349]. Ретроспективное исследование 45 пациентов с симптомными rtPA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями сравнило 19 пациентов, получивших факторы свертывающей системы крови (18 получили СЗП и 7 - криопреципитат) с 26 пациентами в контрольной группе. Не было никаких различий в смертности, балле по модифицированной шкале Рэнкина или увеличению объема гематомы [356]. Другое ретроспективное исследование 128 пациентов с внутричерепными симптомными кровотечениями после в/в тромболитика при ишемическом инсульте не выявило никакой значимой взаимосвязи между использованием криопреципитата, СЗП, РСС или аминокaproновой кислоты с увеличением объема гематомы или исходами заболевания [350]. Однако все эти исследования были небольшими и недостаточно мощными, наблюдательными, подвергнуты уклону врача в использовании препаратов, и исследовали разнородные стратегии ингибирования действия тромболитиков [349, 350, 356].

Наряду с криопреципитатом, СЗП также содержит фибриноген. Однако, для повышения концентрации фибриногена должен быть перелит больший объем СЗП. Поэтому, криопреципитат предпочтительнее СЗП.

Антифибринолитики Σ -аминокaproновая кислота и транексамовая кислота, избирательно связываются с плазминогеном и блокируют его преобразование в плазмин, ингибируя таким образом деградацию фибрина. В то время как у антифибринолитиков есть теоретическое преимущество перед криопреципитатом в отношении более низкой стоимости (особенно при внутривенном введении), ниже риск инфекции, и более короткое время до начала использования (криопреципитат должен быть разморожен [357]), есть очень небольшие данные, поддерживающие их эффективность при rtPA-ассоциированных интракраниальных кровоизлияниях. Единственный описанный случай использования транексамовой кислоты (1.675 г) в течение 3 ч после введения альтеплазы у пациента "Свидетеля Иеговы" не выявил увеличение объема кровотечения

[358]. Ретроспективный обзор 19 пациентов описал одного пациента с rtPA-ассоциированным интракраниальным кровоизлиянием, получившим Σ -аминокапроновую кислоту наряду с СЗП, криопреципитатом и тромбоцитами. Увеличение объема гематомы не могло быть оценено, потому что КТ не была выполнена в связи со смертью пациента [349]. Ретроспективное исследование 128 пациентов с симптомными rtPA-ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями описало только двух пациентов, которым переливалась Σ -аминокапроновая кислота [350]. Оба остались в живых до выписки, и ни у одного не было увеличения объема гематомы.

Переливание тромбоцитов Переливание тромбоцитов при rtPA-индуцированном интракраниальном кровоизлиянии было поддержано the American Heart Association/American Stroke Association, так как агрегация тромбоцитов может воздействовать на активаторы плазминогена [352]. Однако данных, подтверждающих эффективность переливания тромбоцитов в данной ситуации недостаточно. Так же не ясно, перевешивают ли риски преимущества. Одно мультицентровое, ретроспективное исследование пациентов с симптомными интракраниальными кровоизлияниями после внутривенного введения rtPA продемонстрировало взаимосвязь между переливанием тромбоцитов и увеличением объема гематомы [350].

Гемодиализ Reteplase является единственным тромболитическим препаратом, который метаболизируется почками. В доступной литературе нет сообщений о проведении гемодиализа при reteplase-индуцированных симптомных интракраниальных кровоизлияниях. Учитывая короткий плазменный период полураспада (13–16 минут), проведение диализа с целью ингибирования действия reteplase не показано.

Рекомендации по ингибированию действия тромболитиков

(1) Мы рекомендуем прекратить введение тромболитиков при подозрении на развитие интракраниального кровоизлияния или при его наличии (**Good Practice statement**);

(2) Мы предлагаем использовать криопреципитат в первоначальной дозе 10 Ед у пациентов с тромболитик-ассоциированными симптомными интракраниальными кровоизлияниями, при условии, что введение тромболитика было проведено в течение последних 24 ч (**Слабая рекомендация, низкое качество доказательств**);

(3) В случае невозможности своевременного применения или при наличии противопоказаний к введению криопреципитата, в качестве альтернативы криопреципитату мы предлагаем использовать антифибринолитики (транексамовая кислота 10-15 мг/кг в/в более чем за 20 минут или Σ -аминокапроновая кислота 4-5 г в/в). (**Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств**);

(4) Мы предлагаем исследовать уровень фибриногена после введения ингибиторов. Если после введения ингибиторов уровень фибриногена остается меньше, чем 150 мг/дл мы предлагаем введение дополнительной дозы криопреципитата. (**Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств**);

(5) В настоящее время мы не можем рекомендовать переливание тромбоцитов, так как данных, подтверждающих эффективность недостаточно.

Антитромбоцитарные препараты

Существует несколько классов антитромбоцитарных препаратов, одобренных FDA, включая ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы АДФ рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты IIВ/IIIА рецепторов, антагонисты рецепторов тромбосана, и антагонисты протеаз-активированных рецепторов-1 (PAR-1). Наиболее часто используемые препараты перечислены в **Таблице 2**. В целом, ингибиторы АДФ рецепторов обеспечивают более мощный антитромбоцитарный эффект, чем ингибиторы

циклооксигеназы, таких как аспирин.

Остается спорным, влияют ли антитромбоцитарные препараты на увеличение объема интракраниального кровоизлияния или неврологический результат. Несколько исследований с различными дизайнами, объемами, и критериями исключения продемонстрировали противоречивые результаты. По результатам некоторых из них, догоспитальный прием антитромбоцитарных препаратов ассоциировался с увеличением объема гематомы, повышенной смертностью и плохими функциональными результатами как при спонтанных, так и при травматических интракраниальных кровоизлияниях [359–363], в то время как результаты других исследований не выявили различий в результатах или увеличении объема гематомы [364–368]. Кроме того, объединенный анализ 14 рандомизированных исследований, включая приблизительно 28000 пациентов, не выявил различий в частоте развития интракраниальных кровоизлияний при приеме ингибиторов P₂/Y₃ гликопротеиновых рецепторов плюс гепарин по сравнению с одним только гепарином [369]. Так как, остается неясно, сопровождается ли прием антитромбоцитарных препаратов увеличением уровня заболеваемости или смертности от развития интракраниального кровоизлияния, эффективность применения ингибиторов также неизвестна [370].

При использовании обратимых ингибиторов тромбоцитов (**см. Таблицу 2**), нормальная функция тромбоцитов будет восстановлена через 3–5 периодов полувыведения. При использовании необратимых ингибиторов тромбоцитов (**см. Таблицу 2**), после прекращения приема препаратов, нормализация функции тромбоцитов произойдет только тогда, когда новые синтезированные тромбоциты попадут в кровоток. Необратимые ингибиторы тромбоцитов могут также воздействовать на мегакариоциты и недавно синтезированные тромбоциты. Средняя продолжительность жизни тромбоцита 8–20 дней [371, 372]. Таким образом, эффект необратимых ингибиторов тромбоцитов может быть длительным. Перелитые тромбоциты имеют несколько более короткий период полураспада, составляющий приблизительно 58 ч [371].

Ингибиторы антитромбоцитарных препаратов

Трансфузия тромбоцитов Доступно только одно рандомизированное исследование трансфузии тромбоцитов у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями [373]. Это проспективное, двойное ослепленное, параллельное, рандомизированное, контролируемое исследование зарегистрировало 780 пациентов с острыми гипертензивными базальными кровоизлияниями, сопровождающиеся трепанацией черепа и эвакуацией гематомы. Пациенты, принимающие аспирин и которые были чувствительны к аспирину (на основании реакции агрегации тромбоцитов), были рандомизированы в группы: (1) без трансфузии тромбоцитов, (2) получившие 6 Ед тромбоцитов перед операцией, и (3) получившие 12 Ед тромбоцитов (6 Ед перед операцией и 6 Ед через 24 ч). В группе пациентов, которым была произведена трансфузия тромбоцитов, отмечено меньше рецидивов кровотечения (14 против 35%, $P = 0.02$) и более низкий послеоперационный объем гематомы (35 ± 20 см³ против 57 ± 20 см³, $P = 0.001$). Кроме того, отмечено значительное снижение смертности по сравнению с контрольной группой (15.5 против 34.2%, $P = 0.02$). Жизненная активность, оцененная через 6 месяцев была лучше на 15% в группе переливания тромбоцитов. Количество трансфузий тромбоцитов (одна или две) не повлияло ни на какие результаты. Пациенты, устойчивые к аспирину, которым не производилась трансфузия тромбоцитов, имели подобные результаты и лучшие результаты, чем у чувствительных к аспирину пациентов, которым не проводилась трансфузия тромбоцитов.

Несмотря на положительные результаты, у этого исследования есть несколько ограничений. Во-первых, большое количество подгрупп сравнения с небольшим количеством пациентов в каждой группе, что приводит к возрастанию риска ошибок из-за многократных сравнений. Во-вторых, результаты не могут быть применимы к различным группам населения, так как генетические различия (азиаты) может привести к риску увеличения объема гематомы и реакциям на переливание. Кроме того, обычная трепанация черепа при небольшом глубинном интрапаренхиматозном кровоизлиянии (без смещения или масс-эффекта), как было показано, не изменила результаты в двух больших рандомизированных, контролируемых исследованиях [374, 375].

Одноцентровое проспективное, наблюдательное исследование пациентов с интрапаренхиматозным кровоизлиянием и патологической функцией тромбоцитов показало, что переливание тромбоцитов в течение 12 ч после спонтанного интрапаренхиматозного кровоизлияния (по сравнению с периодом >12 ч) было связано с развитием меньшего объема гематомы (8.4 против 13.8 мл, $P = 0.04$). Переливание тромбоцитов также увеличивает функциональную независимость (mRS < 4 баллов) через 3 месяца (55 против 0%, $P = 0.01$) [376]. Активность тромбоцитов была значительно увеличена у всех пациентов, которым проводилась трансфузия тромбоцитов. Однако у этого исследования не было контрольной группы, популяция включала и потребителей аспирина и клопидогреля. Кроме того, 16% пациентов связали нежелательные явления с переливанием.

Несколько ретроспективных исследований пациентов как со спонтанным интрапаренхиматозным кровоизлиянием, так и травматическим повреждением головного мозга, получающих различные антитромбоцитарные препараты (иногда в комбинации), не продемонстрировали воздействие переливания тромбоцитов на смертность, функциональные результаты, или увеличение объема интракраниальной гематомы [377–379]. В систематическом обзоре семи ретроспективных исследований, связанных с антитромбоцитарными интракраниальными кровоизлияниями (больше чем половина исследований изучали травматическое внутричерепное кровотечение), объединенная внутрибольничная смертность при переливании тромбоцитов у пациентов с ЧМТ составила 1.77 (95% CI 1.00–3.13), тогда как объединенная внутрибольничная смертность при переливании тромбоцитов при спонтанном интрапаренхиматозном кровоизлиянии была 0.49 (95% CI 0.24–0.98) [380]. Авторы признали, что методологические ограничения рассмотренного исследования нивелируют любые заключения относительно эффективности переливания тромбоцитов. Другое ретроспективное исследование 408 пациентов с внутричерепным травматическим кровоизлиянием (126 из которых было проведено переливание тромбоцитов с десмопрессинном) не выявило различия в риске увеличения объема гематомы или смертности между группами сравнения [381].

Исследования, изучающие возможность улучшения лабораторных показателей функции тромбоцитов после переливания тромбоцитов продемонстрировали противоречивые результаты. Некоторые исследования показали, что трансфузия тромбоцитов после интрапаренхиматозного кровоизлияния, связанного с приемом аспирина увеличивает активность тромбоцитов *in vivo* (тест Verify Now) [382–384]. Результаты других исследований показали, что трансфузия одной дозы тромбоцитов не улучшила функцию тромбоцитов у 81% пациентов, принимающих 325 мг аспирина ежедневно до развития интракраниального травматического кровоизлияния [378]. Точно так же исследования *in vitro*, изучавшие агрегацию тромбоцитов после использования клопидогреля, продемонстрировали, что приблизительно 40–60% тромбоцитов остаются дисфункциональными в устойчивом состоянии после трансфузии тромбоцитов [385]. Главное ограничение вышеупомянутых исследований состоит в том, что точность этих лабораторных показателей остается неясной. В настоящее время нет результатов исследований, использующие золотой стандарт агрегации тромбоцитов (оптическая агрегометрия) для оценки функции тромбоцитов после трансфузии при интракраниальных кровоизлияниях, связанных с приемом антитромбоцитарных препаратов. Кроме того, корреляции между гемостазом, функциональными результатами, и методами исследования функции тромбоцитов остаются, в основном, неизученными, особенно в контексте интракраниальных кровоизлияний.

Трансфузия тромбоцитов связана с серьезными рисками, включая острое легочное повреждение, связанное с трансфузией, тромбоз, диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, гемолитические трансфузионные реакции и сепсис [386]. В исследованиях пациентов с интрапаренхиматозными кровоизлияниями, трансфузия тромбоцитов ассоциировалась с увеличением на 14–16% нежелательных явлений, таких как гипотензия, лихорадка, кардиальные и дыхательные события и ухудшение неврологического статуса [377, 379, 387, 388]. Только одно исследование не выявило увеличение побочных эффектов, связанных с трансфузией тромбоцитов [373]. Повсеместная нехватка препаратов крови, включая тромбоциты, может потребовать их перераспределения для пациентов с более установленными показаниями.

Основанные на ограниченных доказательствах факты, что предшествующее использование антитромбоцитарных препаратов фактически оказывает влияние на

увеличение объема гематомы или результат, отсутствие существенных данных, чтобы предположить, что трансфузия тромбоцитов улучшает результат, и уменьшает риски, связанные с трансфузией, не позволяют рекомендовать трансфузию тромбоцитов у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, которым не планируется проведение нейрохирургической операции.

Основанный на единственном рандомизированном исследовании факт, что трансфузия тромбоцитов может быть эффективна у пациентов с зарегистрированной дисфункцией тромбоцитов, которым предстоит нейрохирургическая операция [373]. Однако не выявлено преимуществ трансфузии тромбоцитов у пациентов с устойчивостью к аспирину или нормальной функцией тромбоцитов, которым предстоит нейрохирургическая операция. В случае невозможности проведения тестов на функциональную активность тромбоцитов, может быть обосновано проведение трансфузии тромбоцитов перед нейрохирургическими операциями у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, получающих аспирин, хотя данных в поддержку этого недостаточно.

Поскольку большинство НПВС имеет короткий период полураспада, обратимый эффект и низкий риск развития кровотечения, трансфузия тромбоцитов играет незначительную роль при интракраниальных кровоизлияниях, связанных с приемом НПВС. В случае ингибиторов гликопротеиновых рецепторов P2b/P3a eptifibatide и tirofiban, каждый препарат полностью ингибирует GP рецепторы P2b/P3a, делая трансфузию тромбоцитов неэффективной [389]. Поскольку периоды полувыведения ингибиторов GP P2b/P3a коротки, простое прекращение приема этих препаратов в контексте интракраниального кровоизлияния может быть достаточным. Только один антагонист протеаз-активированных рецепторов-1 (voraparaxar) противопоказан у больных с историей инсульта, ТИА, или внутричерепного кровотечения [390, 391]. Из-за его длинного периода полураспада (8 дней) любые перелитые тромбоциты были бы ингибированы.

В случае показаний, трансфузия тромбоцитов в идеале должна быть проведена после 3–5 предельных периодов полувыведения антитромбоцитарных препаратов, чтобы избежать фармакологического торможения перелитых тромбоцитов. Наличие активных метаболитов может привести к еще более длительному торможению тромбоцитов. Мы предлагаем трансфузию одной единицы ододонорских аферезисных тромбоцитов (эквивалентна 6 объединенным единицам или одной случайной донорской единице на 10 кг массы тела) на основании данных одного рандомизированного исследования, результаты которого продемонстрировали эффективность этой дозировки без существенного различия между одной и двумя единицами аферезисных тромбоцитов [373].

Исследование PATCH- мультицентровое рандомизированное, контролируемое исследование, сравнивающее трансфузию тромбоцитов в течение 6 ч после инсульта у больных с интрапаренхиматозным спонтанным кровоизлиянием, которые получали аспирин, дипиридабол, и/или клопидогрель со стандартным лечением [392]. Результаты этого исследования должны представить более точные доказательства эффективности трансфузии тромбоцитов при интракраниальном кровоизлиянии на фоне приема антитромбоцитарных препаратов.

Десмопрессин (DDAVP) является аналогом вазопрессина с очень небольшой вазопрессорной активностью. Он увеличивает эндотелиальную секрецию большого фактора VIII: фактора фон Виллебранда и может также увеличить экспрессию гликопротеина мембранами тромбоцитов, вызывая таким образом, адгезию тромбоцитов к эндотелию [393–395]. DDAVP был показан с целью уменьшить время кровотечения и нормализовать гемостаз у пациентов с уремической тромбоцитопенией, которым было показано хирургическое вмешательство [396]. Кроме того, у уремических пациентов, получающих аспирин, было выявлено улучшение функции тромбоцитов после назначения DDAVP [397]. У здорового населения, получающих ингибиторы циклооксигеназы-1 или ингибиторы АДФ рецепторов, введение DDAVP сопровождалось улучшением нескольких анализов функции тромбоцитов (время кровотечения, активированный АДФ PFA 100, зависимая АДФ активность тромбоцитов по тромбэластограмме) [398–410]. Применение DDAVP также сопровождалось значительным уменьшением кровопотери и улучшением формирования тромба у пациентов, которые получали аспирин, при операции на сердце

[403, 411–413]. С другой стороны, два рандомизированных, двойных ослепленных исследований DDAVP у пациентов с АИК или в аортальной хирургии не выявили никаких преимуществ [414, 415]. Однако эти исследования целенаправленно не изучали пациентов, которые получали антитромбоцитарные препараты. О применении DDAVP для ингибирования антитромбоцитарных препаратов было сообщено в двух исследованиях. Одно исследование изучало смешанный контингент 14 пациентов с интрапаренхиматозными кровоизлияниями со сниженной активностью тромбоцитов (PFA 100), и/или известным использованием аспирина [400]. Все пациенты получали DDAVP 0.4 мкг/кг в/венно.

Фактор Виллебранда и время свертывания (PFA 100 с адреналином), были измерены до и спустя 1 ч после назначения DDAVP. Только у 2 из 14 пациентов был отмечен рост гематомы. Однако это исследование было небольшим и не имело контрольной группы. Другое исследование оценило 13 пациентов с различными типами интракраниальных кровоизлияний (субдуральная гематома, интрапаренхиматозное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, и геморрагический инсульт) [416]. Десять пациентов получали аспирин и имели зафиксированную патологическую функцию тромбоцитов (PFA 100). Функция тромбоцитов была восстановлена в течение 30 минут после введения DDAVP (0.4 мкг/кг в/венно). Хотя эффект был недолгим и уровень PFA 100 возвратился к прежнему уровню в течение 3 ч, авторы сделали вывод, что DDAVP может стабилизировать функцию тромбоцитов, но продолжительность эффекта зависит от дозы и частоты приема антитромбоцитарных препаратов.

Побочные эффекты при введении DDAVP включали покраснение лица, периферический отек, гиперволемию, снижение диуреза, и гипонатриемию [417]. Есть редкие сообщения о цереброваскулярных или кардиальных тромбозах (<1 %) при использовании DDAVP; поэтому, он с осторожностью должен быть применен у больных с перенесенным ишемическим инсультом или острым инфарктом миокарда [418].

Из-за низкого риска серьезных побочных эффектов, относительно низкой стоимости и эффективности в вышеупомянутых исследованиях, мы предлагаем рассмотреть однократное введение DDAVP в дозе 0.4 мкг/кг при интракраниальном кровоизлиянии у пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты. У пациентов, которым предстоит проведение нейрохирургической операции, DDAVP может использоваться в дополнение к трансфузии тромбоцитов.

Рекомбинантный Фактор VIIa раньше использовался для улучшения гемостаза у больных с тромбастенией Гланцмана, страдающих от тяжелого дефицита GP IIb/IIIa. Рекомбинантный фактор VIIa может способствовать увеличению генерации тромбина на поверхности тромбоцитов, и может использоваться как ингибитор у пациентов с GP IIb/III - ассоциированным интракраниальным кровоизлиянием [419, 420]. Однако в настоящее время данных недостаточно, чтобы рекомендовать его использование.

Фибриноген ингибиторы GP IIb/IIIa предотвращают агрегацию тромбоцитов. В исследовании *in vitro* тромбоциты были обработаны или tirofiban или eptifibatide. Дополнение фибриногена с использованием или криопреципитата или СЗП сопровождалось улучшением агрегации тромбоцитов в зависимости от дозы [421]. Использование криопреципитата при GP IIb/III - ассоциированных интракраниальных кровоизлияниях можно рассмотреть, хотя в настоящее время данных недостаточно, чтобы рекомендовать его использование.

Рекомендации по ингибированию действия антитромбоцитарных препаратов

(1) Мы рекомендуем прекратить прием антитромбоцитарных препаратов при подозрении на развитие интракраниального кровоизлияния или при его наличии (**Good Practice statement**);

(2) Мы против трансфузии тромбоцитов у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, связанными с приемом антитромбоцитарных препаратов, которым не предстоит нейрохирургическая операция, независимо от типа препарата, метода тестирования функции тромбоцитов, объема гематомы или неврологического состояния. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств);**

(3) Мы предлагаем проведение трансфузии тромбоцитов у пациентов с аспирин или ингибитор АДФ – ассоциированными интракраниальными кровоизлияниями, которым предстоит проведение нейрохирургической операции. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств):**

(a) Мы рекомендуем тестирование функции тромбоцита до трансфузии тромбоцитов, если это возможно. **(Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств);**

(b) В случае невозможности провести тестирование функции тромбоцитов, может быть обосновано эмпирическое переливание тромбоцитов. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств);**

(c) Мы не рекомендуем трансфузию тромбоцитов у пациентов с лабораторно зарегистрированной нормальной функцией тромбоцитов или зарегистрированной устойчивостью к антитромбоцитарным препаратам. **(Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств);**

(4) Мы против трансфузии тромбоцитов при интракраниальных кровоизлияниях при приеме НПВС или ингибиторов GP IIb/IIIa, даже в контексте нейрохирургического вмешательства. **(Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств);**

(5) В случае показаний для трансфузии тромбоцитов мы предлагаем первоначально введение одной дозы тромбоцитов, полученных методом аферезиса от единственного донора. Тестирование функции тромбоцитов необходимо перед повторной трансфузией тромбоцитов. Повторная трансфузия тромбоцитов показана только в случае сохраняющейся патологической функции тромбоцитов и/или продолжающегося кровотечения. **(Слабая рекомендация, умеренное качество доказательств);**

(6) Мы предлагаем рассмотреть однократное введение десмопрессина (DDAVP) в дозе 0.4 мкг/кг в/венно при интракраниальном кровоизлиянии, связанного с приемом ингибиторов циклооксигеназы или ингибиторов АДФ рецепторов. У больных, которым предстоит проведение нейрохирургической операции, DDAVP может использоваться в дополнение к трансфузии тромбоцитов. **(Слабая рекомендация, низкое качество доказательств).**

Ограничения

Это руководство направлено на ведение пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, связанными с приемом антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. Тактика ведения пациентов со сложными ситуациями (например, интракраниальное кровоизлияние с коагулопатией, тромбоцитопенией, ДВС, политравмой и/или сопутствующей ишемией или тромбофилией), потребует, во-первых, расстановку приоритетов при выполнении вмешательств и, во-вторых, анализа риска/пользы. В этих ситуациях информация, изложенная здесь должна служить отправной точкой для всех членов мультидисциплинарной команды, чтобы помочь сформулировать план лечения в случае необходимости. Это руководство целенаправленно не рассматривало ингибирование действия антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов в педиатрической практике.

Таблица 5. Суммарные рекомендации по ингибированию действия антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями

Препарат	Ингибитор
Антагонисты витамина К	Если МНО ≥ 1.4: 1. Витамин К 10 мг в/в + РСС с 3 или 4 факторами в/в (доза в зависимости от массы тела, уровня МНО и типа РСС) или 2. СЗП 10-15 мг/кг, если РСС недоступен.
Прямые ингибиторы фактора Ха	1. Активированный уголь (50 г) в течение 2-х часов от последнего приема препарата, 2. аРСС (FEIBA) 50 Ед/кг в/в или РСС с 4 факторами 50 Ед/кг в/в
Прямые ингибиторы тромбина	Ингибирование дабигатрана: 1. Активированный уголь (50 г) в течение 2-х часов от последнего приема препарата, и 2. Idarucizumab 5 г в/в (по 2.5 мг/50 мл дважды). 3. Рассмотрите гемодиализ или повторное введение Idarucizumab при рефрактерном кровотечении Ингибирование действия других прямых ингибиторов тромбина: 1. аРСС (FEIBA) 50 Ед/кг в/в или 2. РСС с 4 факторами 50 Ед/кг в/в
НФГ	Протамина 1 мг в/в на каждые 100 Ед гепарина, введенного за последние 2-3 часа (максимальная разовая доза 50 мг)
НМГ	Эноксапарин: 1. 1 мг протамина в/в на каждый 1 мг эноксапарина, введенного за последние 8 часов (максимальная разовая доза 50 мг) 2. 0.5 мг протамина в/в на каждый 1 мг эноксапарина, введенного за последние 8-12 часов ((максимальная разовая доза 50 мг) 3. Минимальная эффективность до пределами 12 часов Дальтепарин, Надропарин, Тинзапарин 1. 1 мг протамина на каждые 100 Ед anti-Ха, введенные за последние 3-5 периодов полувыведения (максимальная разовая доза 50 мг), 2. rFVIIa 90 мкг/кг в/в при противопоказаниях к протамину
Данапаронд	rFVIIa 90 мкг/кг в/в
Пентасахариды	1. аРСС (FEIBA) 20 Ед/кг в/в, 2. rFVIIa 90 мкг/кг в/в
Тромболитики	1. Криопреципитат 10 Ед в/в 2. Антифибринолитики (транексамовая кислота 10-15 мг/кг в/в в течение 20-ти минут или Σ -аминокапроновая кислота 4-5 г в/в) при противопоказаниях для использования криопреципитата
Антитромбоцитарные препараты	Десмопрессин (DDAVP) 0.4 мкг/кг в/в однократно + трансфузия тромбоцитов (1 Ед)

References

1. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:116–21.
2. Veltkamp R, Rizos T, Horstmann S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:963–71.
3. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke J Cereb Circ*. 1990;21:726–30.
4. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164:880–4.
5. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1059–64.
6. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008;337:a744.
7. Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA, et al. A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol*. 2015.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380–2.
9. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:597–600.
10. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669–77.
11. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke J Cereb Circ*. 2005;36:1588–93.
12. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S–98S.
13. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635–41.
14. Chesebro JH, Fuster V. Optimal antithrombotic therapy for mechanical prosthetic heart valves. *Circulation*. 1996;94:2055–6.
15. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*. 1993;118:511–20.
16. Wintzen AR, de Jonge H, Loeliger EA, Bots GT. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: a population study. *Ann Neurol*. 1984;16:553–8.
17. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348:423–8.
18. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1993;329:524–9.
19. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*. 1993;153:1557–62.
20. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141:745–52.
21. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 2003;34:1710–6.
22. Neau JP, Couderq C, Ingrand P, Blanchon P, Gil R, Group VGPS. Intracranial hemorrhage and oral anticoagulant treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:195–200.
23. Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res*. 2002;108:31–6.
24. Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke J Cereb Circ*. 2001;32:2567–74.
25. Hylek EM. Complications of oral anticoagulant therapy: bleeding and nonbleeding, rates and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003;3:271–8.
26. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700–5.
27. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM Mon J Assoc Phys*. 2000;93:513–21.
28. Fogelholm R, Eskola K, Kiminkinen T, Kunnamo I. Anticoagulant treatment as a risk factor for primary intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1992;55:1121–4.

29. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke J Cereb Circ.* 1991;22:571–6.
30. Kase CS, Robinson RK, Stein RW, et al. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 1985;35:943–8.
31. Bair H, Ivascu F, Janczyk R, Nittis T, Bendick P, Howells G. Nurse driven protocol for head injured patients on warfarin. *J Trauma Nurs.* 2005;12:120–6.
32. Hanger HC, Geddes JA, Wilkinson TJ, Lee M, Baker AE. Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates. *Inter Med J.* 2013;43:308–16.
33. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke J Cereb Circ.* 2006;37:1465–70.
34. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1992;23:972–7.
35. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma Injury Infect Crit Care.* 2005;59(5):1131–9.
36. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015;313:824–36.
37. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P, Investigators C. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2008;39:2993–6.
38. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke J Cereb Circ.* 2011;42:227–76.
39. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ.* 2011;42:1158–92.
40. Einhaupl K, Stam J, Boussier MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010;17:1229–35.
41. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *J Biol Chem.* 1985;260:279–87.
42. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, Fitz-James A. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. *Biochim Biophys Acta.* 1977;494:271–6.
43. Crowther MA, Wilson S. Vitamin K for the treatment of asymptomatic coagulopathy associated with oral anticoagulant therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;16:69–72.
44. Ageno W, Crowther M, Steidl L, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2002;88:48–51.
45. Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:732–3.
46. Crowther MA, Ageno W, Schnurr T, et al. Oral vitamin K produces a normal INR within 24 hours of its administration in most patients discontinuing warfarin. *Haematologica.* 2005;90:137–9.
47. Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasiolo A. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 1993;4:739–41.
48. Raj G, Kumar R, McKinney WP. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. *Arch Intern Med.* 1999;159:2721–4.
49. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004;113:371–8.
50. Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol.* 2000;109:537–9.
51. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1997;28:1–5.
52. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res.* 2002;108:25–30.
53. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2003;163:2469–73.
54. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol.* 2001;115:145–9.
55. Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA. Effective reversal of warfarin-induced excessive

- anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost.* 1992;67:13–5.
56. Cosgriff SW. The effectiveness of an oral vitamin K1 in controlling excessive hypoprothrombinemia during anticoagulant therapy. *Ann Intern Med.* 1956;45:14–22.
 57. Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. *Thromb Res.* 2006;118:290–3.
 58. Kalina M, Tinkoff G, Gbadebo A, Veneri P, Fulda G. A protocol for the rapid normalization of INR in trauma patients with intracranial hemorrhage on prescribed warfarin therapy. *Am Surg.* 2008;74:858–61.
 59. Frontera JA, Gordon E, Zach V, et al. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;21:397–406.
 60. Whitting AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. *Arch Intern Med.* 1998;158:2136–40.
 61. Nee R, Doppenschmidt D, Donovan DJ, Andrews TC. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol.* 1999;83(286–8):A6–7.
 62. Mi YN, Ping NN, Xiao X, Zhu YB, Liu J, Cao YX. The severe adverse reaction to vitamin K1 injection is anaphylactoid reaction but not anaphylaxis. *PLoS ONE.* 2014;9:e90199.
 63. Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:400–6.
 64. Choonara IA, Scott AK, Haynes BP, Cholerton S, Breckenridge AM, Park BK. Vitamin K1 metabolism in relation to pharmacodynamic response in anticoagulated patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20:643–8.
 65. Butler JM, Groeger AW, Fletcher JS. Characterization of monochlorinated biphenyl products formed by Paul's Scarlet Rose cells. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1992;49:821–6.
 66. de la Rubia J, Grau E, Montserrat I, Zuazu I, Paya A. Anaphylactic shock and vitamin K1. *Ann Intern Med.* 1989;110:943.
 67. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke J Cereb Circ.* 2006;37:256–62.
 68. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2015;78:54–62.
 69. Woo CH, Patel N, Conell C, et al. Rapid warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: a comparison of plasma, recombinant activated factor VII, and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurg.* 2014;81:110–5.
 70. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2006;37:151–5.
 71. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, Scalea TM, Hess JR. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth.* 2008;20:276–9.
 72. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijidicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology.* 2006;67:1272–4.
 73. Chapman SA, Irwin ED, Beal AL, Kulinski NM, Hutson KE, Thorson MA. Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother.* 2011;45:869–75.
 74. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997;77:477–80.
 75. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol.* 2004;57:1132–9.
 76. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126:11–28.
 77. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:160S–98S.
 78. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145:24–33.
 79. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol.* 2004;125:69–73.
 80. Santagostino E, Mancuso ME, Morfini M, et al. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica.* 2006;91:634–9.
 81. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:133–9.
 82. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion.* 2004;44:1393–4.
 83. Ciavarella N, Antoncicchi S, D'Elia N [Dipyridamole and warfarin in patients with artificial heart valve prosthesis: doubleblind tests]. *Cardiologia.* 1985;30:301–7.

84. O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs. Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation*. 1968;38:169–77.
85. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234–43.
86. Brody DL, Aiyagari V, Shackelford AM, Diringer MN. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;2:263–7.
87. Menzin J, White LA, Friedman M, et al. Factors associated with failure to correct the international normalized ratio following fresh frozen plasma administration among patients treated for warfarin-related major bleeding. An analysis of electronic health records. *Thromb Haemost*. 2012;107:662–72.
88. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077–87.
89. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol*. 2012;259:212–24.
90. Hickey M, Gatién M, Taljaard M, Aujnarain A, Giulivi A, Perry JJ. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013;128:360–4.
91. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e152S–84S.
92. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ*. 2010;41:2108–29.
93. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke J Cereb Circ*. 2012;43:1812–7.
94. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:170–6.
95. Steiner T, Freiburger A, Griebel M, et al. International normalized ratio normalisation in patients with coumarin-related intracranial haemorrhages—the INCH trial: a randomised controlled multicentre trial to compare safety and preliminary efficacy of fresh frozen plasma and prothrombin complex—study design and protocol. *Int J Stroke*. 2011;6:271–7.
96. Siddiq F, Jalil A, McDaniel C, et al. Effectiveness of Factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8:36–41.
97. Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Haemost*. 2014;111:233–9.
98. Edavettal M, Rogers A, Rogers F, Horst M, Leng W. Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intracranial hemorrhage in geriatric trauma patients. *Am Surg*. 2014;80:372–6.
99. Cabral KP, Fraser GL, Duprey J, et al. Prothrombin complex concentrates to reverse warfarin-induced coagulopathy in patients with intracranial bleeding. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:770–4.
100. Switzer JA, Rucker J, Mohorn P, et al. Clinical experience with three-factor prothrombin complex concentrate to reverse warfarin anticoagulation in intracranial hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2012;43:2500–2.
101. Wojcik C, Schymik ML, Cure EG. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. *Int J Emerg Med*. 2009;2:217–25.
102. Stewart WS, Pettit H. Experiences with an activated 4-factor prothrombin complex concentrate (FEIBA) for reversal of warfarin-related bleeding. *Am J Emerg Med*. 2013;31:1251–4.
103. CSL Behring. Full Prescribing Information: Kcentra_ Prothrombin Complex Concentrate (Human). CSL Behring GmbH; 2014.
104. Sarode R, Matevosyan K, Bhagat R, Rutherford C, Madden C, Beshay JE. Rapid warfarin reversal: a 3-factor prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa cocktail for intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2012;116:491–7.
105. Aledort LM. Factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA)— addressing safety issues. *Haemophilia*. 2008;14:39–43.
106. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1495–500.
107. Jaffe J, AlKhawam L, Du H, et al. Outcome predictors and spectrum of treatment eligibility with prospective protocolized management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;64:436–45; discussion 45–6.
108. Pinner NA, Hurdle AC, Oliphant C, Reaves A, Lobo B, Sills A. Treatment of warfarin-related intracranial hemorrhage: a comparison of prothrombin complex concentrate and recombinant activated

- factor VII. *World Neurosurg.* 2010;74:631–5.
109. Brown CV, Sowery L, Curry E, et al. Recombinant factor VIIa to correct coagulopathy in patients with traumatic brain injury presenting to outlying facilities before transfer to the regional trauma center. *Am Surg.* 2012;78:57–60.
110. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1700–8.
111. Butenas S, Brummel KE, Branda RF, Paradis SG, Mann KG. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood.* 2002;99:923–30.
112. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA.* 2006;295:293–8.
113. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358:2127–37.
114. Refaai MA, Goldstein JN, Lee ML, Durn BL, Milling TJ Jr, Sarode R. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. *Transfusion.* 2015;15(11):2722–9.
115. Guest JF, Watson HG, Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. *Clin Ther.* 2010;32:2478–93.
116. Jones CA, Ducis K, Petrozzino J, et al. Prevention of treatment-related fluid overload reduces estimated effective cost of prothrombin complex concentrate in patients requiring rapid vitamin K antagonist reversal. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015:1–5.
117. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):622–31.
118. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thromb Res.* 2012;130(6):833–40.
119. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808.
120. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708.
121. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD008980.
122. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806–17.
123. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–104.
124. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
125. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406–15.
126. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–510.
127. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287–97.
128. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
129. 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(Suppl 1):S141–5.
130. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14:147–54.
131. Food and Drug Administration. Advisory committee briefing book: rivaroxaban. 2015. Accessed 2 Feb 2015.
132. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(8):1736–45.
133. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44:771–8.
134. Perzborn E, Gruber A, Tinel H, et al. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost.* 2013;110:162–72.
135. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573–9.
136. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmuller A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res.* 2014;133:671–81.

137. Dinkelaar J, Molenaar PJ, Ninivaggi M, de Laat B, Brinkman HJ, Leyte A. In vitro assessment, using thrombin generation, of the applicability of prothrombin complex concentrate as an antidote for Rivaroxaban. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1111–8.
138. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012; 108:217–24.
139. Herrmann R, Thom J, Wood A, Phillips M, Muhammad S, Baker R. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2014;111:989–95.
140. Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, Galan AM, et al. Coagulation factor concentrates fail to restore alterations in fibrin formation caused by rivaroxaban or dabigatran in studies with flowing blood from treated healthy volunteers. *Transfus Med Rev.* 2015;29:242–9.
141. Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, Manno E, Frontera JA. The role of FEIBA in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015.
142. Maurice-Szamburski A, Graillon T, Bruder N. Favorable outcome after a subdural hematoma treated with feiba in a 77-year-old patient treated by rivaroxaban. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014;26:183.
143. Kiraly A, Lyden A, Periyannayagam U, Chan J, Pang PS. Management of hemorrhage complicated by novel oral anticoagulants in the emergency department: case report from the northwestern emergency medicine residency. *Am J Ther.* 2013;20:300–6.
144. Korber MK, Langer E, Ziemer S, Perzborn E, Gericke C, Heymann C. Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: an in vitro study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:735–40.
145. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, et al. Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS ONE.* 2013; 8:e78696.
146. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology.* 2012;116:94–102.
147. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol.* 2013;168:4228–33.
148. Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, Morishima Y, Shibano T. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost.* 2012;107:253–9.
149. Halim AB, Samama MM, Mendell J. Ex vivo reversal of the anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Res.* 2014; 134:909–13.
150. Herzog E, Kaspereit F, Krege W, et al. Effective reversal of edoxaban-associated bleeding with four-factor prothrombin complex concentrate in a rabbit model of acute hemorrhage. *Anesthesiology.* 2015;122:387–98.
151. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015;131:82–90.
152. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
153. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342–52.
154. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709–18.
155. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG, Argatroban I. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2003;163: 1849–56.
156. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke J Cereb Circ.* 2012;43:1511–7.
157. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206–14.
158. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke J Cereb Circ.* 2011;42:3594–9.
159. Lauer A, Cianchetti FA, Van Cott EM, et al. Anticoagulation with the oral direct thrombin inhibitor dabigatran does not enlarge hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage. *Circulation.* 2011;124:1654–62.
160. Tanoue S, Inamasu J, Yamada M, Toyama H, Hirose Y. Does Dabigatran Increase the Risk of Delayed Hematoma Expansion in a Rat Model of Collagenase-induced Intracerebral Hemorrhage? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:374–80.
161. Lexi-comp. Lexicomp Online. Hudson, OH, 2015.
162. Komori M, Yasaka M, Kokuba K, et al. Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment. *Circ J.* 2014;78:1335–41.

163. van Ryn J, Seiger P, Kink-Eiband M, Gansser D, Clemens A. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro. [Abstract no 1065] In: 51st ASH annual meeting and exposition [website]. New Orleans, LA: American Society of Hematology; 2009.
164. Food and Drug Administration. Idarucizumab. 2015. Accessed 12 Nov 2015.
165. Pharmaceuticals BI. Full Prescribing Information: Praxbind_. Boehringer Ingelheim International GmbH; 2015.
166. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554–62.
167. van Ryn JS, Schmoll M, Pillu H, et al. Effect of dabigatran on the ability to generate fibrin at a wound site and its reversal by idarucizumab, the antidote to dabigatran, in healthy volunteers: an exploratory marker of blood loss. *Circulation*. 2014;130(Suppl 2):18403.
168. Grottke O, van Ryn J, Spronk HM, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care*. 2014;18:R27.
169. Honickel M, Treutler S, van Ryn J, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost*. 2015;113(4):728–40.
170. 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;113:943–51.
171. 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(9994):680–90.
172. Glund SS, 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. *Am Soc Hematol*. 2014;344 (abstract).
173. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511–20.
174. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost*. 2015;113:931–42.
175. Herzog E, Kaspereit FJ, Krege W, et al. Thrombotic safety of prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for dabigatran reversal in a rabbit model. *Thromb Res*. 2014;134:729–36.
176. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1830–40.
177. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1841–8.
178. Khoo TL, Weatherburn C, Kershaw G, Reddel CJ, Curnow J, Dunkley S. The use of FEIBA(R) in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:222–4.
179. Hoffman M, Volovyk Z, Monroe DM. Reversal of dabigatran effects in models of thrombin generation and hemostasis by factor VIIa and prothrombin complex concentrate. *Anesthesiology*. 2015;122:353–62.
180. Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, Persson E, Hillarp A. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2015;135:544–7.
181. Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit Care Med*. 2013;41:e42–6.
182. Puttick T, Bahl R, Mohamedbhai H. Emergency reversal of dabigatran for emergency surgery. *BMJ Case Rep*. 2015.
183. Wong H, Keeling D. Activated prothrombin complex concentrate for the prevention of dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol*. 2014;166:152–3.
184. Schulman S, Ritchie B, Goy JK, Nahirniak S, Almutawa M, Ghanny S. Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol*. 2014;164:308–10.
185. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625–51.
186. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012;126:2428–32.
187. Bobbitt L, Merriman E, Raynes J, Henderson R, Blacklock H, Chunilal S. PROTHROMBINEX((R))-VF (PTX-VF) usage for reversal of coagulopathy: prospective evaluation of thrombogenic risk. *Thromb Res*. 2011;128:577–82.
188. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A Meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:429–38.
189. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus = Trasfusione del sangue*. 2010;8:149–54.
190. Imberti D, Magnacavallo A, Dentali F, et al. Emergency reversal of anticoagulation with vitamin K

- antagonists with 3-factor prothrombin complex concentrates in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36:102–8.
191. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmstrom M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res*. 2012;129:146–51.
192. Song HK, Tibayan FA, Kahl EA, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1036–40.
193. Song MM, Warne CP, Crowther MA. Prothrombin complex concentrate (PCC, Octaplex) in patients requiring immediate reversal of vitamin K antagonist anticoagulation. *Thromb Res*. 2012;129:526–9.
194. Toth P, Makris M. Prothrombin complex concentrate-related thrombotic risk following anticoagulation reversal. *Thromb Haemost*. 2012;107:599.
195. Kumar R, Smith RE, Henry BL. A review of and recommendations for the management of patients with life-threatening dabigatran-associated hemorrhage: a single-center university hospital experience. *J Intensive Care Med*. 2015;30(8):462–72.
196. Singh T, Maw TT, Henry BL, et al. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1533–9.
197. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259–68.
198. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost*. 2013;109:596–605.
199. Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:487–9.
200. Osgood M, Compton R, Carandang R, Hall W, Kershaw G, Muehlschlegel S. Rapid unexpected brain herniation in association with renal replacement therapy in acute brain injury: caution in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care*. 2015;22:176–83.
201. Davenport A. Changing the hemodialysis prescription for hemodialysis patients with subdural and intracranial hemorrhage. *Hemodialysis Int Symp Home Hemodialysis*. 2013;17(Suppl 1):S22–7.
202. Fletcher JJ, Bergman K, Carlson G, Feucht EC, Blostein PA. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension? *J Trauma*. 2010;68:1506–9.
203. Fletcher JJ, Bergman K, Feucht EC, Blostein P. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2009;11:101–5.
204. Lin CM, Lin JW, Tsai JT, et al. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;101:141–4.
205. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477–88.
206. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of lowmolecular- weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334:677–81.
207. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:682–7.
208. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of lowmolecular- weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447–52.
209. Racanelli A, Fareed J. Neutralization of the antithrombotic effects of heparin and Fraxiparin by protamine sulfate. *Thromb Res*. 1992;68:211–22.
210. Michalski R, Lane DA, Pepper DS, Kakkar VV. Neutralization of heparin in plasma by platelet factor 4 and protamine sulphate. *Br J Haematol*. 1978;38:561–71.
211. Levy JH, Cormack JG, Morales A. Heparin neutralization by recombinant platelet factor 4 and protamine. *Anesth Analg*. 1995;81:35–7.
212. Silver PJ, Broughton R, Bouthillier J, Quinn TA, Wallace AM, Weishaar RE. Neutralase reverses the anti-coagulant but not the anti-thrombotic activity of heparin in a rabbit model of venous thrombosis. *Thromb Res*. 1998;91:143–50.
213. Jaques LB, Charles A, Best C. The administration of heparin. *Acta Med Scand*. 1938;90:190.
214. Chargaff E, Olson KB. Studies on the chemistry of blood coagulation: studies on the action of heparin and other anticoagulants; the influence of protamine on the anticoagulant effect in vivo. *J Biol Chem*. 1937;122:153–67.
215. Lillehei CW, Sterns LP, Long DM, Lopley D. Comparative study of polybrene and protamine for heparin neutralization in open heart surgery. *Ann Surg*. 1960;151(1):11–6.
216. Lindblad B, Borgstrom A, Wakefield TW, Whitehouse WM Jr, Stanley JC. Haemodynamic and haematologic alterations with protamine reversal of anticoagulation: comparison of standard heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Eur J Vasc Sur*. 1987;1:181–5.
217. Racanelli A, Fareed J. Ex vivo activity of heparin is not predictive of blood loss after neutralization by

- protamine. *Thromb Res.* 1992;67:263–73.
218. Parkin TW, Kvale WF. Neutralization of the anticoagulant effects of heparin with protamine (salmine). *Am Heart J.* 1949;37:333–42.
219. Andrassy K, Eschenfelder V, Weber E. Neutralization of the anticoagulant activity of low molecular weight heparin LU 47311 (Clivarin) in man by protamine chloride. *Thromb Res.* 1994;73:85–93.
220. Kikura M, Lee MK, Levy JH. Heparin neutralization with methylene blue, hexadimethrine, or vancomycin after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1996;83:223–7.
221. Dehmer GJ, Haagen D, Malloy CR, Schmitz JM. Anticoagulation with heparin during cardiac catheterization and its reversal by protamine. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1987;13:16–21.
222. Dehmer GJ, Lange RA, Tate DA, et al. Randomized trial of recombinant platelet factor 4 versus protamine for the reversal of heparin anticoagulation in humans. *Circulation.* 1996;94:II347–52.
223. Stafford-Smith M, Lefrak EA, Qazi AG, et al. Efficacy and safety of heparinase I versus protamine in patients undergoing coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2005;103:229–40.
224. Wolzt M, Weltermann A, Nieszpauro-Los M, et al. Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (Fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. *Thromb Haemost.* 1995;73:439–43.
225. Gatti G, Pugliese P. Heparin reversal in off-pump coronary artery bypass surgery: complete, partial, or no reversal? *Cardiovasc Surg.* 2002;10:245–50.
226. Dorman BH, Elliott BM, Spinale FG, et al. Protamine use during peripheral vascular surgery: a prospective randomized trial. *J Vasc Surg.* 1995;22:248–55 discussion 56.
227. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1986;315:1109–14.
228. Hawksley M. De-heparinisation of blood after cardiopulmonary bypass. *Lancet.* 1966;1:563–5.
229. Lowary LR, Smith FA, Coyne E, Dunham NW. Comparative neutralization of lung- and mucosal-derived heparin by protamine sulfate using in vitro and in vivo methods. *J Pharm Sci.* 1971;60:638–40.
230. Jaques LB. A study of the toxicity of the protamine, salmine. *Br J Pharmacol Chemother.* 1949;4:135–44.
231. Estes JW. The kinetics of heparin. *Ann N Y Acad Sci.* 1971;179:187–204.
232. Guffin AV, Dunbar RW, Kaplan JA, Bland JW Jr. Successful use of a reduced dose of protamine after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1976;55:110–3.
233. Cushman M, Lim W, Zakai NA. 2011 Clinical Practice guide on anticoagulant dosing and management of anticoagulant-associated bleeding complications in Adults. *Am Soc Hematol.* 2011. Accessed 12 Nov 2015.
234. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: american College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:141S–59S.
235. Pharmacists ASoH-S. Protamine sulfate: antiheparin agents. Bethesda, MD: American Society of Health-system Pharmacists;1999.
236. Fresenius Kabi USA. Full Prescribing Information: Protamine Sulfate Injection, USP. PremierPro Rx; 2013.
237. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e227S–77S.
238. Adkins JR, Hardy JD. Sodium heparin neutralization and the anticoagulant effects of protamine sulfate. *Arch Surg.* 1967;94:175–7.
239. Egerton WS, Robinson CL. The anti-heparin, anticoagulant and hypotensive properties of hexadimethrine and protamine. *Lancet.* 1961;2:635–7.
240. Andersen MN, Mendelow M, Alfano GA. Experimental studies of heparin-protamine activity with special reference to protamine inhibition of clotting. *Surgery.* 1959;46:1060–8.
241. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ, American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:110S–2S.
242. Chen KC, Payne D, Lazo-Langner A, Ross I, Kiai B. Successful intraoperative reversal of heparin with factor VII in a patient with protamine reaction. *Innovations.* 2011;6:48–50.
243. Lauritzen B, Hedner U, Johansen PB, Tranholm M, Ezban M. Recombinant human factor VIIa and a factor VIIa-analogue reduces heparin and low molecular weight heparin (LMWH)- induced bleeding in rats. *J Thromb Haemost.* 2008;6:804–11.
244. Jaschinski U, Ried M, Lichtwarck-Aschoff M, Forst H. Bleeding diathesis due to failed antagonism of heparin: successful treatment with recombinant factor VIIa. *Anesth Analg.* 2004;99:1872.
245. von Heymann C, Hotz H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant factor VIIa after redo coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16:615–6.
246. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest P. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest

- physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e24S–43S.
247. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000;160:181–8.
248. van Dongen CJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. doi:10.1002/14651858.CD001100.pub2.
249. Group PiftCCCT, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1305–14.
250. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:1347–55.
251. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke J Cereb Circul*. 2006;37:139–44.
252. Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a metaanalysis. *Chest*. 2008;133:149–55.
253. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339:80–5.
254. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous Thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:793–800.
255. Douketis J, Cook D, Meade M, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1805–12.
256. Gatt A, van Veen JJ, Woolley AM, Kitchen S, Cooper P, Makris M. Thrombin generation assays are superior to traditional tests in assessing anticoagulation reversal in vitro. *Thromb Haemost*. 2008;100:350–5.
257. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate lowmolecular- weight heparin. *Br J Haematol*. 2002;116:178–86.
258. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 1994;5:795–803.
259. Xu Y, Cai C, Chandarajoti K, et al. Homogeneous low-molecular- weight heparins with reversible anticoagulant activity. *Nat Chem Biol*. 2014;10:248–50.
260. Harenberg J, Siegele M, Dempfle CE, Stehle G, Heene DL. Protamine neutralization of the release of tissue factor pathway inhibitor activity by heparins. *Thromb Haemost*. 1993;70:942–5.
261. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, Hedner U, Nordfang O, Ostergaard P. The effect of protamine sulphate on plasma tissue factor pathway inhibitor released by intravenous and subcutaneous unfractionated and low molecular weight heparin in man. *Thromb Res*. 1997;86:343–8.
262. Massonnet-Castel S, Pelissier E, Bara L, et al. Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Haemostasis*. 1986;16:139–46.
263. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991;78:2337–43.
264. Diness V, Ostergaard PB. Neutralization of a low molecular weight heparin (LHN-1) and conventional heparin by protamine sulfate in rats. *Thromb Haemost*. 1986;56:318–22.
265. Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, Hirsh J, Buchanan MR. Neutralization of enoxaparine-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost*. 1990;63:271–4.
266. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2011;22:565–70.
267. Makris M, Hough RE, Kitchen S. Poor reversal of low molecular weight heparin by protamine. *Br J Haematol*. 2000;108:884–5.
268. Sanofi-Aventis U.S. Full Prescribing Information: Lovenox_. Sanofi-Aventis U.S., LLC; 2013.
269. Pfizer, Inc. Full Prescribing Information: Fragmin_. Pfizer Labs; 2015.
270. Leo Pharmaceutical Products. Full Prescribing Information: Innohep_. Leo Pharma, Inc.; 2008.
271. Gerotziapas GT, Zafiroopoulos A, Van Dreden P, et al. Inhibition of factor VIIa generation and prothrombin activation by treatment with enoxaparin in patients with unstable angina. *Br J Haematol*. 2003;120:611–7.
272. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, Blain RC, Lovejoy AE, Nugent DJ. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban,

- and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2007;18:547–53.
273. Chan S, Kong M, Minning DM, Hedner U, Marder VJ. Assessment of recombinant factor VIIa as an antidote for bleeding induced in the rabbit by low molecular weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2003;1:760–5.
274. Firozvi K, Deveras RA, Kessler CM. Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with preexisting hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol.* 2006;81:582–9.
275. Wang CH, Chen YC, Tsao CW, Yang SS. Dalteparin-associated catastrophic retroperitoneal hematoma successfully treated with recombinant factor VIIa. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:1091–5.
276. Cherfan A, Arabi Y, Al Askar A, Al Shimemeri A. Recombinant activated factor VII treatment of retroperitoneal hematoma in a patient with renal failure receiving enoxaparin and clopidogrel. *Pharmacotherapy.* 2007;27:755–9.
277. Byrne M, Zumberg M. Intentional low-molecular-weight heparin overdose: a case report and review. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2012;23:772–4.
278. Vavra KA, Lutz MF, Smythe MA. Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother.* 2010;44:718–26.
279. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol.* 2003;82:257–8.
280. Culic S, Kuljis D, Armanda V, Jankovic S. Successful management of bleeding with recombinant factor VIIa (NovoSeven) in a patient with Burkitt lymphoma and thrombosis of the left femoral and left common iliac veins. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:332–5.
281. Hu Q, Brady JO. Recombinant activated factor VII for treatment of enoxaparin-induced bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:827.
282. Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer AG, Wuillemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1629–32.
283. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2009;37:545–52.
284. Schmid P, Brodmann D, Fischer AG, Wuillemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *J Thromb Haemost.* 2009;7:552–8.
285. Chawla LS, Moore G, Seneff MG. Incomplete reversal of enoxaparin toxicity by protamine: implications of renal insufficiency, obesity, and low molecular weight heparin sulfate content. *Obes Surg.* 2004;14:695–8.
286. Egger SS, Sawatzki MG, Drewe J, Krahenbuhl S. Life-threatening hemorrhage after dalteparin therapy in a patient with impaired renal function. *Pharmacotherapy.* 2005;25:881–5.
287. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, et al. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). *Thromb Haemost.* 1998;79:1162–5.
288. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3192–206.
289. Oudemans-van Straaten HM, van Schilfgaarde M, Molenaar PJ, Wester JP, Leyte A. Hemostasis during low molecular weight heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration: a randomized cross-over trial comparing two hemofiltration rates. *Crit Care.* 2009;13:R193.
290. Nigten J, de Groot KA, Grootendorst DC, Koolen SL, Herruer MH, Schut NH. Pharmacokinetics of dalteparin during haemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2013;124:179–83.
291. de Valk HW, Banga JD, Wester JW, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:1–9.
292. Meuleman DG. Orgaran (Org 10172): its pharmacological profile in experimental models. *Haemostasis.* 1992;22:58–65.
293. Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program;* 2012:460–5.
294. Turpie AG, Gent M, Cote R, et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1992;117:353–7.
295. Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, et al. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke. *Age Ageing.* 1994;23:512–6.
296. Low molecular weight heparinoid. ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA.* 1998;279:1265–72.
297. Schmahl KS, Ganjoo AK, Harloff MG. Orgaran (Org 10172) for cardiopulmonary bypass in heparin-

- induced thrombocytopenia: role of adjunctive plasmapheresis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:262–3.
298. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363:1222–32.
299. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians dence-evidbased clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e152S–84S.
300. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux—data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res.* 2012;129:407–17.
301. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous Thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325–9.
302. Choay J, Petitou M, Lormeau JC, Sinay P, Casu B, Gatti G. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983;116:492–9.
303. Beguin S, Choay J, Hemker HC. The action of a synthetic pentasaccharide on thrombin generation in whole plasma. *Thromb Haemost.* 1989;61:397–401.
304. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695–702.
305. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth.* 2002;49:S11–25.
306. Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med.* 2012;22:108–15.
307. Desmurs-Clavel H, Huchon C, Chatard B, Negrier C, Dargaud Y. Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by rFVIIa, aPCC and PCC. *Thromb Res.* 2009;123: 796–8.
308. Corbonnois G, Martin M, Hacquard M, et al. Fondaparinux reversal with activated prothrombin complex concentrate in anesthetised bleeding rats. *Thromb Haemost.* 2013;109:560–3.
309. Godier A, Durand M, Emmerich J, Dizier B, Lecompte T, Samama CM. Efficacy of prothrombin complex concentrate to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in a rabbit model. *Thromb Haemost.* 2011;105:161–8.
310. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation.* 2002;106:2550–4.
311. Bijsterveld NR, Vink R, van Aken BE, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br J Haematol.* 2004;124:653–8.
312. Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J, et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2368–73.
313. Gerotziafas GT, Depasse F, Chakroun T, Samama MM, Elalamy I. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. *Thromb Haemost.* 2004;91:531–7.
314. Lisman T, Adelmeijer J, Nieuwenhuis HK, de Groot PG. Enhancement of fibrinolytic potential in vitro by anticoagulant drugs targeting activated factor X, but not by those inhibiting thrombin or tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2003;14:557–62.
315. Luporsi P, Chopard R, Janin S, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven((R))) in 8 patients with ongoing life-threatening bleeding treated with fondaparinux. *Acute Card Care.* 2011;13:93–8.
316. Moser M, Nordt T, Peter K, et al. Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. *Circulation.* 1999;100:1858–64.
317. Sun X, Berthiller J, Trouillas P, Derex L, Diallo L, Hanss M. Early fibrinogen degradation coagulopathy: a predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis. *J Neurol Sci.* 2015;351:109–14.
318. Sun X, Berthiller J, Derex L, Trouillas P, Diallo L, Hanss M. Post-thrombolysis haemostasis changes after rt-PA treatment in acute cerebral infarct. Correlations with cardioembolic aetiology and outcome. *J Neurol Sci.* 2015;349:77–83.
319. Mueller HS, Rao AK, Forman SA. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:479–90.
320. Topol EJ, Morris DC, Smalling RW, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of a new form of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (activase) in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9: 1205–13.
321. Matrat A, De Mazancourt P, Derex L, et al. Characterization of a severe hypofibrinogenemia induced by alteplase in two patients thrombolysed for stroke. *Thromb Res.* 2013;131:e45–8.
322. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke J Cereb Circ.* 2004;35:1323–8.

323. Beer J, Collier BS. Evidence that platelet glycoprotein IIIa has a large disulfide-bonded loop that is susceptible to proteolytic cleavage. *J Biol Chem.* 1989;264:17564-73.
324. Hoffmann JJ. Blood viscosity and platelet function in thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1990;11(Suppl F):29-35.
325. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-7.
326. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44:870-947.
327. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-29.
328. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143-50.
329. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:e78-140.
330. Semba CP, Bakal CW, Calis KA, et al. Alteplase as an alternative to urokinase. Advisory panel on catheter-directed thrombolytic therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:279-87.
331. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter- Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113:e463-654.
332. Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE, Cochran A, Edelman LS, Saffle JR. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch Surg.* 2007;142:546-51 discussion 51-3.
333. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:7S-47S.
334. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:2440-92.
335. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med.* 2011;365:518-26.
336. Cohen A. Pharmacokinetics of the recombinant thrombolytic agents: what is the clinical significance of their different pharmacokinetic parameters? *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 1999;11:115-23.
337. Eisenberg PR, Sherman LA, Tiefenbrunn AJ, Ludbrook PA, Sobel BE, Jaffe AS. Sustained fibrinolysis after administration of t-PA despite its short half-life in the circulation. *Thromb Haemost.* 1987;57:35-40.
338. Larsen GR, Metzger M, Henson K, Blue Y, Horgan P. Pharmacokinetic and distribution analysis of variant forms of tissue-type plasminogen activator with prolonged clearance in rat. *Blood.* 1989;73:1842-50.
339. Longstaff C, Williams S, Thelwell C. Fibrin binding and the regulation of plasminogen activators during thrombolytic therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008;6:212-23.
340. Nilsson S, Einarsson M, Ekvärn S, Haggroth L, Mattsson C. Turnover of tissue plasminogen activator in normal and hepatectomized rabbits. *Thromb Res.* 1985;39:511-21.
341. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41: 1229-45.
342. Chapman DF, Lyden P, Lapchak PA, Nunez S, Thibodeaux H, Zivin J. Comparison of TNK with wild-type tissue plasminogen activator in a rabbit embolic stroke model. *Stroke J Cereb Circ.* 2001;32:748-52.
343. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929-35.
344. Hill MD, Buchan AM, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study I. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ Canad Med Assoc = journal journal de l'Association medicale canadienne.* 2005;172:1307-12.
345. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA.* 2000;283:1145-50.
346. Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in

- ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43:1524–31.
347. <http://online.lexi.com/lco/action/api/find/globalid/5595?utd=1>). Accessed 8 July 2015.
348. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–29.
349. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2010;67:965–9.
350. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol*. 2015;26:1–7.
351. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007;38:2001–23.
352. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
353. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104:1243–52.
354. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.
355. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*. 2014;54:1389–405 (quiz 8).
356. Alderazi YJ, Barot NV, Peng H, et al. Clotting factors to treat thrombolysis-related symptomatic intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:e207–14.
357. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1181–5.
358. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care*. 2012;17:107–11.
359. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. *J Trauma*. 2008;65:785–8.
360. Roquer J, Rodriguez Campello A, Gomis M, Ois A, Puente V, Munteis E. Previous antiplatelet therapy is an independent predictor of 30-day mortality after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Neurol*. 2005;252:412–6.
361. Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke*. 2006;37:129–33.
362. Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005;65:1000–4.
363. Wong DK, Lurie F, Wong LL. The effects of clopidogrel on elderly traumatic brain injured patients. *J Trauma*. 2008;65: 1303–8.
364. Ahmed N, Bialowas C, Kuo YH, Zawodniak L. Impact of preinjury anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *South Med J*. 2009;102:476–80.
365. Fortuna GR, Mueller EW, James LE, Shutter LA, Butler KL. The impact of preinjury antiplatelet and anticoagulant pharmacotherapy on outcomes in elderly patients with hemorrhagic brain injury. *Surgery*. 2008;144:598–603 (Discussion-5).
366. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, et al. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology*. 2009;72:1397–402.
367. Caso V, Paciaroni M, Venti M, et al. Effect of on-admission antiplatelet treatment on patients with cerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:215–8.
368. Moussouttas M, Malhotra R, Fernandez L, et al. Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;12:24–9.
369. Memon MA, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Menapace FJ. Incidence of intracranial hemorrhage complicating treatment with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis of major clinical trials. *Am J Med*. 2000;109:213–7.
370. Campbell PG, Sen A, Yadla S, Jabbour P, Jallo J. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg*. 2010;74:279–85.
371. Sinzinger H, Fitscha P, Peskar BA. Platelet half-life, plasma thromboxane-B2 and circulating thelial-endocells in peripheral vascular-disease. *Angiology*. 1986;37:112–8.
372. Grossman CM, Macewan AM, Dilley J. The halflife of human platelet phosphatide. *Nature*. 1960;188:950–1.
373. Li X, Sun Z, Zhao W, et al. Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J*

- Neurosurg. 2013;118:94–103.
374. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:387–97.
375. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397–408.
376. Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;16:82–7.
377. Washington CW, Schuerer DJ, Grubb RL Jr. Platelet transfusion: an unnecessary risk for mild traumatic brain injury patients on antiplatelet therapy. *J Trauma*. 2011;71:358–63.
378. Joseph B, Pandit V, Sadoun M, et al. A prospective evaluation of platelet function in patients on antiplatelet therapy with traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma Acute Care*. 2013;75:990–4.
379. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, et al. Impact of platelet transfusion on hematoma expansion in patients receiving antiplatelet agents before intracerebral hemorrhage. *Neurol Res*. 2010;32:706–10.
380. Leong LB, David TK. Is platelet transfusion effective in patients taking antiplatelet agents who suffer an intracranial hemorrhage? *J Emerg Med*. 2015;49(4):561–72.
381. Kim DY, O'Leary M, Nguyen A, et al. The effect of platelet and desmopressin administration on early radiographic progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Neurotrauma*. 2015;32: 1815–21.
382. Naidech AM, Rosenberg NF, Bernstein RA, Batjer HH. Aspirin use or reduced platelet activity predicts craniotomy after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;15:442–6.
383. Naidech AM, Bendok BR, Garg RK, et al. Reduced platelet activity is associated with more intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65:684–8 (Discussion 8).
384. Naidech AM, Bernstein RA, Levasseur K, et al. Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2009;65:352–6.
385. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600–13.
386. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113: 3406–17.
387. Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth WT Jr, Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL. Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:221–8.
388. Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:2398–401.
389. Tchong JE. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment. *Am Heart J*. 2000;139:S38–45.
390. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–13.
391. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:20–33.
392. de Gans K, de Haan RJ, Majoie CB, et al. PATCH: platelet transfusion in cerebral haemorrhage: study protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. *BMC Neurol*. 2010;10:19.
393. Zeigler ZR, Megaludis A, Fraley DS. Desmopressin (d-DAVP) effects on platelet rheology and von Willebrand factor activities in uremia. *Am J Hematol*. 1992;39:90–5.
394. Gordz S, Mrowietz C, Pindur G, Park JW, Jung F. Effect of desmopressin (DDAVP) on platelet membrane glycoprotein expression in patients with von Willebrand's disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;32:83–7.
395. Calmer S, Ferkau A, Larmann J, et al. Desmopressin (DDAVP) improves recruitment of activated platelets to collagen but simultaneously increases platelet endothelial interactions in vitro. *Platelets*. 2014;25:8–15.
396. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al. Deamino-8-Darginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med*. 1983;308:8–12.
397. Kim JH, Baek CH, Min JY, Kim JS, Kim SB, Kim H. Desmopressin improves platelet function in uremic patients taking antiplatelet agents who require emergent invasive procedures. *Ann Hematol*. 2015;94:1457–61.
398. Reiter R, Jilma-Stohlawetz P, Horvath M, Jilma B. Additive effects between platelet concentrates and desmopressin in antagonizing the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Transfusion*. 2005;45:420–6.
399. Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, et al. Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood*. 2003;102:4594–9.
400. Naidech AM, Maas MB, Levasseur-Franklin KE, et al. Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2014;45:2451–3.
401. Cattaneo M, Lombardi R, Bettega D, Lecchi A, Mannucci PM. Shear-induced platelet aggregation is potentiated by desmopressin and inhibited by ticlopidine. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:393–7.
402. Leithauser B, Zielske D, Seyfert UT, Jung F. Effects of desmopressin on platelet membrane

- glycoproteins and platelet aggregation in volunteers on clopidogrel. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39:293–302.
403. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, et al. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood.* 1986;67:1148–53.
404. Ranucci M, Nano G, Pazzaglia A, Bianchi P, Casana R, Tealdi DG. Platelet mapping and desmopressin reversal of platelet inhibition during emergency carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:851–4.
405. Teng R, Mitchell PD, Butler K. The effect of desmopressin on bleeding time and platelet aggregation in healthy volunteers administered ticagrelor. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:186–91.
406. Flordal PA, Sahlin S. Use of desmopressin to prevent bleeding complications in patients treated with aspirin. *Br J Surg.* 1993;80:723–4.
407. Keyl C, Kmita E, Kueri S, Zietak T, Trenk D. Effects of aspirin and desmopressin on platelet reactivity in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Thromb Haemost.* 2011;105:113–21.
408. Lethagen S, Olofsson L, Frick K, Berntorp E, Bjorkman S. Effect kinetics of desmopressin-induced platelet retention in healthy volunteers treated with aspirin or placebo. *Haemophilia.* 2000;6:15–20.
409. Schulz-Stubner S, Zielske D, Rossaint R. Comparison between nasal and intravenous desmopressin for the treatment of aminosalicic acid-induced platelet dysfunction. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:647–51.
410. Tsui PY, Cheung CW, Lee Y, Leung SW, Ng KF. The effectiveness of low-dose desmopressin in improving hypothermia-induced impairment of primary haemostasis under influence of aspirin—a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:80.
411. Swieringa F, Lance MD, Fuchs B, et al. Desmopressin treatment improves platelet function under flow in patients with postoperative bleeding. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1503–13.
412. Wademan BH, Galvin SD. Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2014;18:360–70.
413. Jin L, Ji HW. Effect of desmopressin on platelet aggregation and blood loss in patients undergoing valvular heart surgery. *Chin Med J (Engl).* 2015;128:644–7.
414. Ansell J, Klassen V, Lew R, et al. Does desmopressin acetate prophylaxis reduce blood loss after valvular heart operations? A randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:117–23.
415. Clagett GP, Valentine RJ, Myers SI, Chervu A, Heller J. Does desmopressin improve hemostasis and reduce blood loss from aortic surgery? A randomized, double-blind study. *J Vasc Surg.* 1995;22:223–9 discussion 9–30.
416. Kapapa T, Rohrer S, Struve S, et al. Desmopressin acetate in intracranial haemorrhage. *Neurol Res Int.* 2014;2014:298767.
417. Van Herzele C, De Bruyne P, Evans J, et al. Safety profile of desmopressin tablet for enuresis in a prospective study. *Adv Ther.* 2014;31:1306–16.
418. Desmopressin. 2015. Accessed 8 July 2015.
419. Altman R, Scazzioia A, M DELH, Gonzalez C. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin or aspirin plus clopidogrel on in vitro thrombin generation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2022–7.
420. McMillian WD, Rogers FB. Management of prehospital antiplatelet and anticoagulant therapy in traumatic head injury: a review. *J Trauma.* 2009;66:942–50.
421. Li YF, Spencer FA, Becker RC. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J.* 2002;143:725–32.
422. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *ACP J Club.* 2008;149:2.
423. Micromedex. *Micromedex healthcare series.* 2015 ed. Greenwood Village, CO.: Thomson Micromedex.; 2015.
424. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371:2141–2.
425. Bakhru SH, 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.* 2014;130:A19361 (abstract).
426. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, et al. Small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation.* 2012;126(21 Supplement):A11395 abstract.
427. Laulicht BB 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 Hemostasis, abstract 2013.
428. 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;19:446–51.
429. Crowther MAK, M; 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. 55th ASH annual meeting, New Orleans 2013; abstract.

430. Crowther MA, Lu G, Conley P, et al. Sustained reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alpha using a bolus plus infusion regimen in a phase II placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2014;35(Suppl):137 (abstract).
431. Crowther MAL, Lu G, et al. A phase 2 randomized, doubleblind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban- induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), a Universal Antidote for Factor Xa (FXa) Inhibitors. ASH 2014; Abstract 4269.
432. Crowther MAL, Lu G, et al. 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 Facotr Xa (fXa) Inhibitors. AHA 2014;CS.03 (abstract).
433. Crowther MAM, 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 alpha (PRT064445), an antidote for factor Xa inhibitors. 55th ASH annual meeting, New Orleans 2013; abstract.
434. 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.