

*Intensive Care Med* (2019) 45:89–92  
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5192-y>

#### WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

## Ten things ICU specialists need to know about direct oral anticoagulants (DOACs)



Jakob Stensballe<sup>1,2</sup> and Morten Hylander Møller<sup>3\*</sup>

## ДЕСЯТЬ ВЕЩЕЙ, КОТОРЫЕ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ СПЕЦИАЛИСТ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ О ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТАХ (ПОАК)

Перевод В.С. Гороховского



## **ДЕСЯТЬ ВЕЩЕЙ, КОТОРЫЕ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ СПЕЦИАЛИСТ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ О ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТАХ (ПОАК)**

Jakob Stensballe, Morten Hylander Møller

Медикаментозная антикоагуляция является краеугольным камнем в лечении тромбоемболических расстройств. В отделении интенсивной терапии (ОИТ) использование антикоагулянтов часто является сложной задачей, из-за тонкого баланса между кровотечением и тромбозом, и при этом кровотечение, вызванное применением антикоагулянтов связано с неблагоприятным исходом [1]. В этой статье мы выделяем десять важных вещей, которые специалисты интенсивной терапии должны знать о пациентах, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК)

### **1. Показания к использованию ПОАК**

Основное показание к ПОАК – альтернатива варфарину для профилактики инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий неклапанного происхождения, где они снижают риск инсульта, кровотечений и летальности от всех причин [2]. ПОАК также используются при венозной тромбоемболии, где они не уступают варфарину, а риск кровотечений потенциально более низкий [3]. ПОАК характеризуются быстрым началом действия, относительно коротким периодом полувыведения, предсказуемым антикоагулянтным эффектом у пациентов с нормальной функцией органов и отсутствием необходимости в терапевтическом мониторинге.

### **2. Типы ПОАК**

Доступные препараты включают дабигатран, молекула с селективным анти-фактор IIa действием, функционирующая как прямой ингибитор тромбина и три прямых анти-фактор Xa ингибитора: апиксабан, эндоксабана и ривароксабан, которые подавляют активность фактора Xa в протромбиназном комплексе [4] (рис. 3)



### **3. Период полураспада и механизмы элиминации**

ПОАК обладают более предсказуемыми фармакокинетическими и фармакодинамическими профилями, чем варфарин, когда они используются у пациентов без органной недостаточности, то есть вне отделения интенсивной терапии. Период полувыведения дабигатрана составляет около 15 ч, при этом 80% выводится через почки и 20% - через печень, тогда как период полураспада прямого ингибитора фактора X а составляет около 10 ч; 30–40% выводится почками и 60–70% - печенью [4].

### **4. ПОАК и органная недостаточность**

У пациентов с органной недостаточностью существует риск кровотечения из-за накопления ПОАК. Острое почечное повреждение со снижением клиренса креатинина до уровня 15 мл / мин и менее удваивает период полувыведения дабигатрана до 30 часов и более, тогда как период полувыведения прямых ингибиторов фактора Ха увеличивается примерно на 50 % (до 15–17 часов), так как они в основном элиминируются печенью [4].

Данных об активности и элиминации ПОАК при печеночной недостаточности мало; однако у пациентов с циррозом эффект антикоагулянтов существенно отличается от здоровых людей [5].

### **5. Снижение всасывания и энтерогепатической рециркуляции**

В качестве средства для снижения абсорбции и энтерогепатической рециркуляции было предложен активированный уголь вскоре после приема препарата (2–6 ч) или при печеночной недостаточности [4].

### **6. Мониторинг ПОАК**

Пациенты ОРИТ склонны к развитию клинически значимой коагулопатии, которая может быть оценена как с помощью обычных коагуляционных тестов, так и с помощью вязко-эластических гемостазиологических исследований (тромбоэластография, тромбоэластометрия) [6, 7]. Важно отслеживать действие ПОАК у пациентов в ОРИТ, чтобы оценить активность и риск кровотечения. К сожалению, многие глобальные тесты свертывания, такие как международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время



(ПВ) и активированное частичное тромбoplastиновое время (аЧТВ), могут увеличиваться, но это увеличение носит не специфический характер, [4], поэтому мониторинг активности ПОАК у пациентов в ОРИТ с риском коагулопатии, должен быть комплексным. Можно рассмотреть специализированные анализы, среди которых доступны разбавленное тромбиновое время и экариновое время свертывания для дабигатрана и анти-Па активность для оценки действия прямых ингибиторов фактора Ха [4], но эти тесты пока не прошли валидацию у пациентов с коагулопатией или кровотечением, поэтому существуют опасения по поводу их интерпретации у пациентов в ОРИТ [8]. Вязко-эластические тесты у пациентов, получающих ПОАК, будут иметь увеличенный временной интервал до начала свертывания, как при тромбэластометрии / ROTEM® (более длительное время свертывания – показатель “СТ”), так и при тромбэластографии / TEG® (более длительное время R); и эти тесты кажутся многообещающими [9, 10].

## **7. Реверсия действия ПОАК**

Большинство кровотечений у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты, можно лечить консервативно, за счет отмены препараты и поддержания функции органов, включая почки [4, 11]. В ситуациях с сильным кровотечением свежемороженая плазма не блокирует антикоагулянтный эффект ПОАК, но может использоваться в соответствии с общими принципами трансфузионной реанимации. При сильном кровотечении может потребоваться немедленная реверсия действия ПОАК, а частичное изменение антитромботической активности и восстановление генерации тромбина может быть достигнуто с помощью концентрата протромбинового комплекса (КПК) 50 МЕ / кг [4, 11]. Тем не менее, существует риск чрезмерной генерации тромбина и, как следствие, повышенный риск тромбозных осложнений [12]. Следовательно, рекомендуется режим титрования или повторной дозы 25 МЕ / кг в зависимости от клинического состояния.

В 2015 году на основании только данных наблюдений был одобрен фрагмент моноклонального антитела идаруцизумаб в качестве специфического антидота дабигатрана при сильном кровотечении и в неотложных случаях [13]. Важно отметить, что недавно у пациентов, получавших идаруцизумаб,



сообщалось о повышении риска тромбозэмболических осложнений на 7% и повышении риска 30-дневной смертности на 19% [13].

## **8. Лечение большого кровотечения у пациентов принимающих ПОАК в отделениях интенсивной терапии**

Сильное кровотечение у пациентов в отделениях реанимации, принимающих прямые оральные антикоагулянты должно в целом соответствовать стандартному протоколу лечения кровотечений, при этом особое внимание уделяется раннему хирургическому контролю.

Конкретное ведение включает

- (1) прекращение приема препарата,
- (2) предотвращение дополнительной абсорбции и рециркуляцию в кишечнике при использовании активированного угля в начале приема препарата (до 6 часов) [14],
- (3) мониторинг антикоагулянтной активности,
- (4) нормализация выведения
- (5) рассмотрение введение КПК 25-50 МЕ / кг или реверсия идаруцизумабом в случае опасного для жизни кровотечения [4, 11] (рис. 1).

Для повышения элиминации ПОАК у пациентов с уреимией было рекомендовано использовать прерывистый гемодиализ или постоянную заместительную почечную терапию; однако, эффект неясен [15], и рутинное использование любой формы заместительной почечной терапии для увеличения элиминации не рекомендуется. Транексамовая кислота не меняет действие ПОАК, но должна рассматриваться при сильном кровотечении в соответствии с показаниями и противопоказаниями, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание [16].

## **9. ПОАК у пациентов в отделениях интенсивной терапии**

Существует мало данных об использовании прямых оральных антикоагулянтов у пациентов в отделениях интенсивной терапии. Основываясь на современных знаниях о ПОАК, их следует избегать у пациентов в отделениях интенсивной терапии из-за неопределенной активности и элиминации, риска накопления из-за возможных органных



расстройств (почек и печени), риска кровотечений и риска хирургического вмешательства у многих больных. Стандартом медицинской помощи пациентам ОРИТ, имеющих показания к антитромботической терапии, и следует по-прежнему рассматривать низкомолекулярные гепарины (НМГ) [17]. Требуется дополнительное исследование по мониторингу и лечению ПОАК у пациентов в отделениях интенсивной терапии.

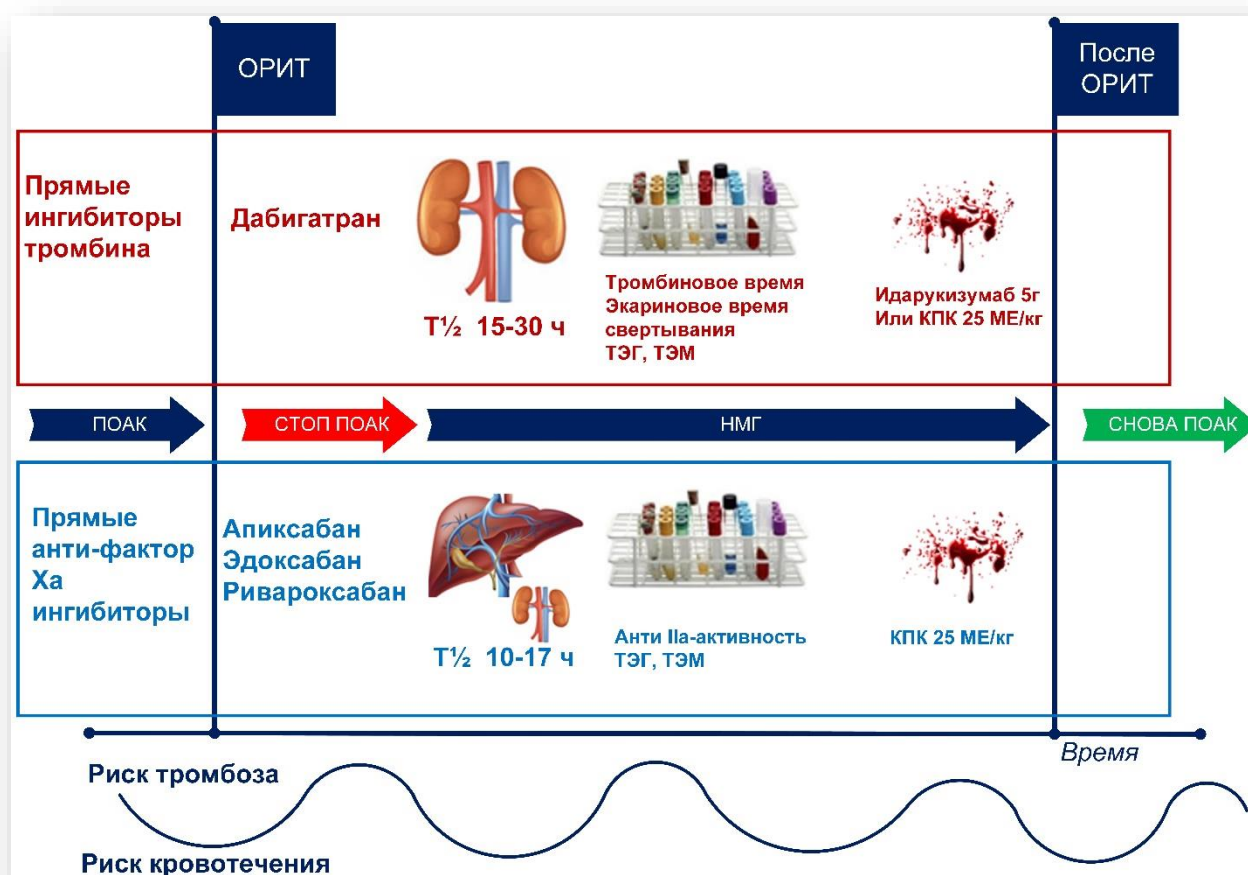


Рисунок 1. Ключевые моменты, которые должны знать специалисты интенсивной терапии о прямых пероральных антикоагулянтах

## 10. Возобновление DOAC

Адекватная антикоагуляция имеет первостепенное значение у пациентов с риском развития тромбозных осложнений, включая пациентов в ОРИТ. Когда достигается контроль над кровотечением, антикоагулянт, вероятно, следует возобновить уже в первые 24 часа после кровотечения [4]. В результате тонкого баланса между риском кровотечения и риском тромбоза у пациентов в отделениях реанимации, рекомендовано использование НМГ, которые имеют преимущества по сравнению с ПОАК во время пребывания в



отделении интенсивной терапии, тогда как ПАОК можно возобновить в более стабильной фазе после выписки из отделения интенсивной терапии, когда риск кровотечения и тромбоза ниже (рис. 1).

#### Список литературы

1. Hunt BJ (2014) Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 370:847–859
2. Lopez-Lopez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalía PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savovic J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R (2017) Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 359:j5058
3. Sterne JA, Bodalía PN, Bryden PA, Davies PA, Lopez-Lopez JA, Okoli GN, Thom HH, Caldwell DM, Dias S, Eaton D, Higgins JP, Hollingworth W, Salisbury C, Savovic J, Sofat R, Stephens-Boal A, Welton NJ, Hingorani AD (2017) Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 21:1–386
4. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Flórido R, Hucker W, Mehran R, Messe SR, Pollack CV Jr, Rodríguez F, Sarode R, Siegal D, Wiggins BS (2017) 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 70:3042–3067
5. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Meijers JC, Porte RJ, Lisman T (2014) Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis.
6. PLoS One 9:e88390 Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH (2018) Sepsis-associated coagulopathy severity predicts hospital mortality. *Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002997>
7. Johansson PI, Stensballe J, Vindelov N, Perner A, Espersen K (2010) Hypocoagulability, as evaluated by thrombelastography, at admission to the ICU is associated with increased 30-day mortality. *Blood Coagul Fibrinolysis* 21:168–174
8. Jensen KOF, Hansen SH, Goetze JP, Jesting A, Stensballe J, Hansen H (2017) Preliminary report: measurement of apixaban and rivaroxaban in plasma from bleeding patients. *Eur J Haematol* 99:431–436
9. Solbeck S, Jensen AS, Maschmann C, Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI (2018) The anticoagulant effect of therapeutic levels of dabigatran in atrial fibrillation evaluated by thrombelastography (TEG®), hemoclot thrombin inhibitor (HTI) assay and ecarin clotting time (ECT). *Scand J Clin Lab Invest* 78:25–30
10. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA (2015) Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 139:665–673
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Georg HK, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Col-lins R, Camm AJ, Heidbuchel H (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. <https://doi.org/10.1093/europace/euy05492>
12. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G (2012) Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 108:217–224
13. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI (2017) Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 377:431–441
14. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, Frost C (2014) Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 14:147–154
15. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D (2010) Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 49:259–268
16. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K (2011) Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 16(3):001886
17. Beitland S, Sandven I, Kjaervik LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T (2015) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 41:1209–1219