Терапия пероральными антикоагулянтами в особых клинических ситуациях

По материалам IX научно-практической конференции «Дни аритмологии в Киеве» (16-17 ноября 2017 г.)

У любого пациента, который постоянно принимает пероральный антикоагулянт, будь то антагонист витамина К, блокатор Ха фактора или прямой ингибитор тромбина, могут возникать ситуации, требующие неотложного вмешательства. Так, врачи в своей практике сталкиваются с кровотечениями различной локализации на фоне гипокоагуляции. При подготовке к срочной операции может потребоваться быстрая нейтрализация антикоагулянтного эффекта. Кроме того, существуют особенности и нюансы применения антикоагулянтов у пациентов с коморбидными заболеваниями, при подготовке к восстановлению синусового ритма и плановым инвазивным процедурам. Новые данные, полученные в исследованиях, почти каждый год вносят коррективы в клиническую практику. Поэтому живой интерес участников конференции вызвал симпозиум «Антикоагулянтная терапия в особых клинических ситуациях», в ходе которого обсуждались последние новости доказательной медицины и экспертные рекомендации по вопросам практического применения оральных антикоагулянтов.

Руководитель Инсультного центра клиники «Оберіг» (г. Киев), кандидат медицинских наук, доцент Юрий Владимирович Фломин осветил вопросы менеджмента ургентных ситуаций, возникающих на фоне лечения пероральными антикоагулянтами.

В свое время появление новых (прямых) пероральных антикоагулянтов (НОАК) с лучшими, чем у антагонистов витамина К, показателями безопасности, произвело настоящую революцию в тромбопрофилактике. По данным метаанализа четырех ключевых исследований НОАК с участием более 71 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий – ФП (RE-LY с дабигатраном, ROCKET-AF с ривароксабаном, ARISTOTLE с апиксабаном и ENGAGE-AF TIMI 48 с эдоксабаном), все НОАК значительно безопаснее варфарина в отношении риска внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) при сопоставимой эффективности в профилактике ишемического инсульта, в связи с чем ассоциируются со снижением общей смертности на 10% (C. Ruff et al., 2014). Тем не менее практикующим врачам следует учитывать различия в профилях безопасности отдельных НОАК.

Прямых сравнительных исследований НОАК не проводилось, но клинические реестры и ретроспективные анализы позволяют сопоставить частоту осложнений. Основываясь на базе данных медицинского страхования пожилых людей в США (почти 120 тыс. пациентов), сравнили риски тромбоэмболического инсульта, ВЧК, массивного внечерепного кровотечения, включая массивные желудочнокишечные кровотечения (ЖКК), и смерти у пациентов с неклапанной ФП, которым был назначен дабигатран или ривароксабан с целью профилактики инсульта (дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки) (D.J. Graham et al., 2016). Согласно полученным результатам, прием ривароксабана ассоциировался с достоверно большей частотой ВЧК (отношение рисков, ОР 1,65), массивных внечерепных кровотечений (ОР 1,48), массивных ЖКК (ОР 1,4), а также с более высокой смертностью пациентов (ОР 1,15) (рис. 1). Согласно данным датского национального когортного исследования, применение дабигатрана и апиксабана, но не ривароксабана, ассоциировались со статистически значимым снижением риска любого кровотечения, тяжелого кровотечения и смерти по сравнению с варфарином (T. B. Larsen et al., 2016).

На сегодня из всех НОАК только для дабигатрана разработан, успешно испытан и зарегистрирован в большинстве стран специфический антидот – идаруцизумаб, который начинает действовать в первые минуты введения и нейтрализует его противосвертывающее действие. Это позволяет остановить тяжелое кровотечение (включая внутримозговое кровоизлияние) и начинать экстренные операции (например, при травмах) вскоре после госпитализации пациента.

Эффективность и безопасность идаруцизумаба в условиях, приближенных к реальной практике, изучена в клиническом испытании RE-VERSE AD (N. Engl. J. Med. 2017; 377: 431-41). В него включали пациентов, у которых на фоне лечения дабигатраном возникли реальные ургентные ситуации двух типов: тяжелое неконтролируемое кровотечение (группа А, 301 пациент) или необходимость в срочной операции (группа В, 202 пациента). Введение 5 г идаруцизумаба внутривенно обеспечивало практически мгновенную, полную и безопасную нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана. В группе А среднее время до остановки экстракраниального кровотечения составило 2,5 ч после нейтрализации, в зависимости от локализации (легче останавливались ЖКК). В группе В среднее время от начала инфузии идаруцизумаба до начала хирургического вмешательства составило 1,6 ч с нормальными показателями интраоперационного гемостаза у 93% пациентов.

Очень важный аспект – возобновление антикоагулянтной терапии после вынужденной паузы, ведь в этот период пациенты с постоянной формой ФП подвержены риску кардиоэмболического инсульта и других тромбоэмболий. В исследовании RE-VERSE AD у 72,8% пациентов группы А и у 90,1% пациентов группы В после остановки кровотечения или выполнения срочной операции антикоагулянтную терапию возобновляли сначала парентеральными препаратами (преимущественно гепаринами низкой молекулярной массы). Время до возобновления лечения антикоагулянтами составило 5,3 дня для группы А и 1,2 дня для группы В.

Появление идаруцизумаба устранило преграду для проведения тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте у пациентов, которые принимают дабигатран. В начале 2017 г. был опубликован специальный алгоритм действий, разработанный для таких случаев группой международных экспертов в области инсульта (Int. J. Stroke. 2017 Jan; 12 (1): 9-12). Если у пациента, принимающего дабигатран, развился ишемический инсульт, можно проводить тромболизис после нейтрализации эффекта дабигатрана с помощью идаруцизумаба. Если прошло больше 24 ч и показатель активированного частичного тромбопластинового времени находится в нормальных пределах, тромболизис можно начинать без дополнительных мер безопасности. Этот алгоритм пока не вошел в клинические рекомендации, но уже применяется ведущими инсультными клиниками.

С точки зрения доказательной медицины вопрос, когда следует начинать лечение НОАК после инсульта, пока остается открытым. На практике обычно используется эмпирическое правило «1-3-6-12», предложенное известным немецким неврологом, профессором Х.-К. Динером: пероральный антикоагулянт можно начинать принимать сразу после транзиторной ишемической атаки, через 3 дня после легкого инсульта (NIHSS <8 баллов), через 6 дней после инсульта средней тяжести (NIHSS = 8-16 баллов) и через 12 дней после тяжелого инсульта (NIHSS >16 баллов). «Правило Динера» закреплено в тексте рекомендаций по лечению пациентов с ФП, разработанных Европейским обществом кардиологов в 2016 г. В настоящее время продолжаются исследования, результаты которых помогут дать более точный ответ на этот важный вопрос.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с ФП, если у пациента на фоне постоянного приема оральных антикоагулянтов происходит инсульт, то временный переход на терапию парентеральными антикоагулянтами («бриджинг», то есть «мостик») в большинстве случаев не рекомендуется в связи с вероятным вредом. Рекомендуется прервать прием оральных антикоагулянта на срок от 3 до 12 дней, в зависимости от результатов комплексной оценки тяжести инсульта и риска кровотечений. У пациентов с ФП, которые перенесли ВЧК, рекомендуется начать или возобновить прием НОАК через 48 нед после устранения причины ВЧК и нормализации артериального давления.

Заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов рассмотрел эволюцию взглядов на антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП и ишемической болезнью сердца (ИБС).

По данным международного регистра REALISE-AF, различные формы ИБС являются причиной смерти 52% пациентов с ФП. Стратегия реваскуляризации миокарда имеет ключевое значение для улучшения выживания и/или качества жизни у пациентов с разными формами ИБС. Украина пока сильно отстает от среднемировых показателей интервенционного лечения ИБС. Тем не менее актуальность оптимизации антитромботической терапии для продления жизни пациентов после дорогостоящих вмешательств не подлежит сомнению.

Для пациентов, которые перенесли стентирование коронарных артерий, обязательным стандартом профилактики тромбоза стента и повторного инфаркта является двойная антиагрегантная терапия, как правило, ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелем. Ее длительность составляет как минимум 6 или 12 мес после вмешательства, в зависимости от ситуации (плановое стентирование или при остром коронарном синдроме – ОКС), типа имплантированных стентов и соотношения рисков тромбоза и кровотечений. **С другой стороны, постоянная форма ФП является показанием к пожизненной антикоагулянтной терапии для профилактики кардиоэмболического инсульта.**

Как сочетать антиагрегантную терапию с антикоагулянтной, учитывая, с одной стороны, жесткие показания и тяжесть возможных последствий без профилактики, а с другой – неизбежное повышение риска кровотечений? Какой режим является оптимальным: двойная терапия (антикоагулянт с ингибитором тромбоцитарных рецепторов) или тройная (дополнительно АСК). Впервые ответы на эти практические вопросы были даны в европейских рекомендациях 2010 г. по ведению пациентов с ФП. В зависимости от клинической ситуации тройная терапия после стентирования рекомендовалась на срок от 2-4 нед у пациентов с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED при плановой реваскуляризации металлическим стентом до 6 мес у пациентов с низким риском кровотечений, которому процедура проводилась при ОКС с использованием стентов с лекарственным покрытием. До 12 мес рекомендовалось продолжить двойную терапию

Продолжение на стр. 20.

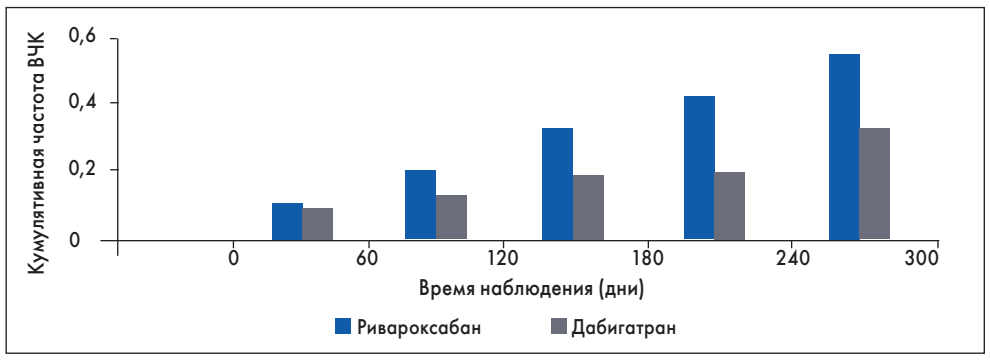

Рис. 1. Частота возникновения ВЧК на фоне приема ривароксабана или дабигатрана (адаптировано по данным исследования D.J. Graham и соавт., 2016)

Терапия пероральными антикоагулянтами в особых клинических случаях

Продолжение. Начало на стр. 19.

(антикоагулянт + один из антиагрегантов), а затем оставить пациента на пожизненной терапии оральным антикоагулянтом при сохранении показания (ФП).

Затем было переломное исследование WOEST (2013), в котором сравнивались результаты двойной (варфарин + клопидогрель) и тройной терапии (варфарин + клопидогрель + АСК) у пациентов после стентирования коронарных артерий (69% участников с ФП). В группе тройной терапии по сравнению с двойной чаще возникали не только кровотечения, но и инфаркты, инсульты, тромбозы стентов. Эти результаты впервые заставили усомниться в целесообразности и безопасности тройной терапии в пользу двойной, не включающей АСК.

Все же в новых европейских рекомендациях по ведению пациентов с ФП, вышедших в 2016 г., тройная тромбопрофилактика пока сохранила позиции. Определяющим критерием является вид коронарного вмешательства – плановое или ургентное.

При плановой реваскуляризации, если риск тромбоза преобладает над риском кровотечений, рекомендуемая длительность тройной терапии составляет 6 мес, если же перевешивает риск кровотечений – 1 мес. Затем до 12 мес следует продолжить двойную терапию (антикоагулянт + один из антиагрегантов), а по истечении этого срока оставить пациента на терапии оральным антикоагулянтом. При ОКС во всех случаях не рекомендуется продолжать тройную терапию более 1 мес.

В 2017 г. были опубликованы результаты международного исследования RE-DUAL PCI, которое предоставило новую ценную информацию относительно эффективности и безопасности разных режимов тромбопрофилактики у пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий. 2725 участников, из которых примерно у половины коронарное вмешательство проводилось при ОКС, были рандомизированы в три группы:

1) дабигатран 150 мг 2 раза в сутки + ингибитор $P2Y_{12}$;

2) дабигатран 110 мг 2 раза в сутки + ингибитор $P2Y_{12}$;

3) варфарин (с поддержанием международного нормализованного отношения в пределах 2,0-3,0) + ингибитор $P2Y_{12}$ + АСК.

Минимальная длительность лечения составила 6 мес, а максимальная – 30 мес. Первичной конечной точкой было массивное кровотечение или клинически значимое немассивное кровотечение, определяемые согласно критериям Международного общества по изучению тромбоза и гемостаза (ISTH). Вторичная конечная точка включала смерть, тромбоэмболическое событие (инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия) или внеплановую реваскуляризацию.

В результате было установлено, что двойная антитромботическая терапия с дабигатраном существенно снижает риск кровотечений по сравнению с тройной терапией с варфарином (рис. 2). При использовании дозы дабигатрана 150 мг риск снижался на 28%, а при использовании дозы 110 мг – на 48%. При этом согласно результатам анализа комбинированной вторичной конечной точки двойная терапия с дабигатраном оказалась не менее эффективной в профилактике тромбоэмболических событий (рис. 3).

Таким образом, двойная терапия дабигатраном и ингибитором тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ (например, клопидогрелем) является одним из рациональных вариантов ведения пациентов с ФП после коронарного вмешательства. В настоящее время обе дозы дабигатрана – 150 и 110 мг 2 раза в сутки – одобрены в Украине для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Карпенко прокомментировал особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, которым проводится кардиоверсия или катетерная абляция. С точки зрения прогнозирования инсульта не важно, каким способом достигнута конверсия ритма – медикаментозно или в результате электроимпульсной терапии. Риск эмболии мозговых артерий повышается даже при спонтанном прекращении пароксизма ФП. Источником около 90% кардиоэмболических инсультов у пациентов с ФП является тромбоз ушка левого предсердия. Золотым стандартом при планировании кардиоверсии является антикоагулянтная подготовка в течение не менее 3 нед.

Эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов с ФП при проведении кардиоверсии оценивали в субанализе опорного исследования RE-LY (R. Nagarakanti et al., 2011). При выполнении 1983 кардиоверсий у 1270 пациентов частота развития инсультов и тромбоэмболий в последующие 30 дней после процедуры восстановления ритма была сопоставимо низкой в группах дабигатрана (150 или 110 мг 2 раза в сутки) и варфарина (рис. 4). Аналогичные результаты были получены в субанализах исследований ривароксабана и апиксабана в сравнении с варфарином. **Таким образом, риск развития инсульта при проведении плановой кардиоверсии на фоне антикоагулянтной терапии составляет менее 1%.**

В датском национальном когортном исследовании на материале 1244 пациентов с впервые диагностированной ФП, у которых проводилась кардиоверсия, показаны убедительные преимущества дабигатрана перед варфарином в отношении частоты комбинированной конечной точки (смерть, кровотечение или инсульт) в течение 30 нед после восстановления ритма: 1,0 против 2,0% соответственно; ОР 1,33 (J.L. Pallisgaard et al., 2015).

Показания к катетерной абляции постепенно расширяются, растет ее роль в алгоритмах ведения больных с ФП. Исследование CASTLE-AF, результаты которого были опубликованы в 2017 г., впервые показало, что катетерное вмешательство по сравнению со стандартной медикаментозной терапией увеличивает выживаемость больных с ФП и низкой фракцией выброса левого желудочка. Первичная конечная точка (смерть от любых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) наступала с частотой 28,5% в группе катетерной абляции и 44,6% в контрольной группе; различия относительного риска 38% (p=0,007). Вопреки представлениям о том, что такие пациенты плохо переносят вмешательства и не являются кандидатами на восстановление синусового ритма, результаты исследований убеждают нас в обратном: чем тяжелее состояние (ниже фракция выброса левого желудочка, выше функциональный класс сердечной недостаточности), тем больше польза абляции.

По использованию абляции мы очень отстаем от других европейских стран. Согласно данным 2017 г. в Германии выполнено 999 процедур на 1 млн населения, а в Украине – только 53. Тем не менее в пяти украинских клинических центрах с наибольшим опытом выполнения абляций при ФП показатели летальности находятся в пределах 0-0,2%.

Катетерная абляция – инвазивная процедура, которая сама по себе создает условия для тромбообразования в связи с микроповреждениями стенки предсердий. Избежать тромбоэмболических осложнений удается благодаря правильной подготовке пациентов, а современные антикоагулянты облегчают эту задачу.

В 2017 г. опубликован экспертный консенсус европейских обществ и ассоциаций аритмологов (HRS/EHRA/ECAS) относительно применения катетерных и хирургических методов лечения ФП. **Не рекомендуется прерывать прием варфарина или дабигатрана при планировании абляции, если перед процедурой пациент принимал их не менее 3 нед (рекомендация класса IA). Отменяется только утренняя доза в день вмешательства, а после абляции пациент принимает вечернюю дозу. Рекомендуется продолжить прием орального антикоагулянта не менее 2 мес после процедуры, а затем пересмотреть необходимость в продолжении антикоагулянтной терапии в соответствии с риском инсульта.**

Риск развития инсульта при проведении абляции у пациентов с ФП, по данным опытных центров инвазивной кардиологии, составляет менее 1%. В одесском центре за 7 лет применения катетерной абляции (всего около 1000 процедур) не зафиксировано ни одного случая кардиоэмболического инсульта. Таких результатов удалось достичь во многом благодаря использованию НОАК. Особенно ценным свойством этих препаратов с точки зрения инвазивного кардиолога является быстрое развитие полного антикоагулянтного эффекта (через 2 ч) и длительность действия до 24 ч, что позволяет точно рассчитать время действия принятой дозы и спланировать тактику ведения пациента. Впечатляющее преимущество НОАК перед варфарином – это снижение более чем на 50% риска развития геморрагического инсульта.

В ходе исследования RE-CIRCUIT оценена безопасность непрерывной терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки* по сравнению с варфарином у пациентов с ФП, которым проводили катетерную абляцию (Calkins et al., 2017). **Терапия дабигатраном была связана с меньшей частотой кровотечений во время абляции и в течение 2 мес после вмешательства.** Частота массивных кровотечений по определению ISTH составила 1,6% в группе дабигатрана и 6,9% в группе варфарина (p<0,001). При этом в группе дабигатрана не произошло ни одного инсульта или другого тромбоэмболического события (в группе варфарина – 1 инсульт).

Таким образом, благодаря внедрению НОАК тромбопрофилактика при подготовке пациентов с ФП к инвазивным процедурам восстановления ритма стала простой и безопасной. Применение с этой целью дабигатрана обосновано доказательствами высшего уровня и одобрено экспертными обществами.

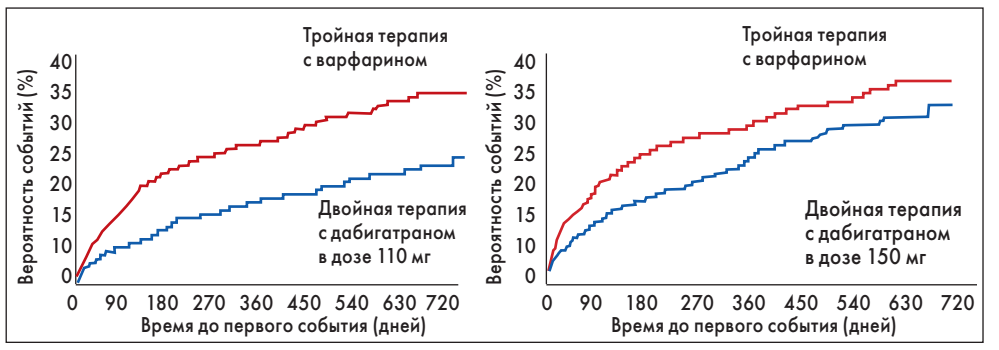

Рис. 2. Исследование RE-DUAL PCI: у пациентов с ФП после коронарного вмешательства двойная терапия дабигатраном и ингибитором $P2Y_{12}$ существенно снижает частоту кровотечений по сравнению с тройной терапией варфарин + ингибитор P2Y12 + АСК

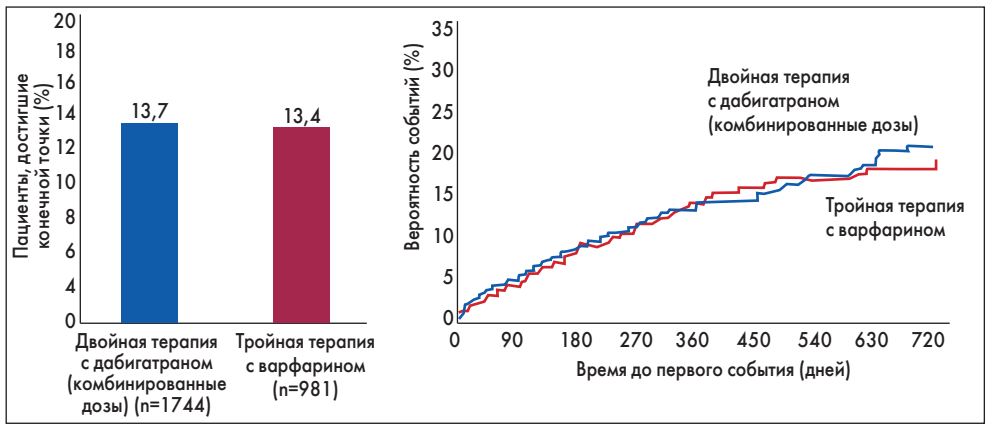

Рис. 3. Исследование RE-DUAL PCI: двойная терапия дабигатраном после коронарного вмешательства не менее эффективно предотвращает тромбоэмболические события, чем тройная терапия с варфарином

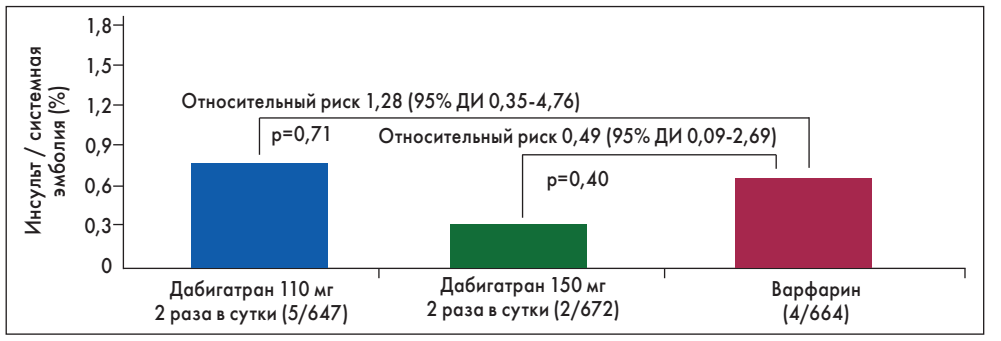

Рис. 4. Частота инсультов и системных эмболий в подгруппе пациентов исследования RE-LY, которым проводилась кардиоверсия

Данная схема приема не зарегистрирована в Украине.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

ЄДИНИЙ НОАК*, ЩО МАЄ СПЕЦИФІЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЗВОРОТНОЇ ДІЇ – ПРАКСБАЙНД**

(**В Україні, станом на березень 2018 р.)

БЕЗПЕЧНЕ МАЙБУТНЄ

ПРАДАКСА®

Клінічно доведений профіль безпеки[2-13]

Зворотня дія як додатковий рівень безпеки[1]

Прадакса® дабігатрану етексилат

Праксбайнд ідаруцизумаб

Замикаючи коло

UKR/PRA-181114

*Не вітамін К оральний антикоагулянт.

1. Praxbind® Summary of Product Characteristics. **2.** Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. **3.** Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-1876. **4.** Connolly SJ et al. Circulation. 2013;128(3):237-243. **5.** Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):573-582. **6.** Graham DJ et al. Circulation. 2015;131(2):157-164. **7.** Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(7):650-656. **8.** Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):329-336. **9.** Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):e001798. **10.** Lin I et al. Poster presented at: European Society of Cardiology Congress; August 29-September 2, 2015; London, UK. **11.** Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-13. (Epub ahead of print). **12.** Tepper P et al. Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 30, 2015; London, UK. **13.** Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-9. (Epub ahead of print).

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПРАДАКСА®

Склад: діюча речовина: дабігатрану етексилат; 1 капсула містить дабігатрану етексилату (у вигляді мезилату) 110 мг або 150 мг; допоміжні речовини: акація, кислота винна, гіпромелоза, диметикон, тальк, гідроксипропілцелюлоза; оболонка капсули: карагінан (Е 407), калію хлорид, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), жовтий захід FCF (Е 110), гіпромелоза, вода очищена; напис на капсулі чорнилами чорного кольору SW-9008: шелак, спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, заліза оксид чорний (Е 172), вода очищена, пропіленгліколь (Е 1520), спирт етиловий безводний, розчин амонію концентрований, калію гідроксид. Лікарська форма. Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну. Код АТС В01А Е07. **Показання.** Для дози 110 мг: Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба. Для дози 110 мг та 150 мг: Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥ 75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів (НАК), клас ≥ **II**), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до дабігатрану або дабігатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); активні клінічно значущі кровотечі; пошкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику значних кровотеч, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньомозкова кровотеча, відоме або підозрюване езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології; одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, дальтепарин та ін.), похідні гепарину (фондапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, апіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що може вплинути на виживання; одночасне лікування системним кетоконазолом, циклоспорином, ітраконазолом та дронедароном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії. **Спосіб застосування та дози.*** Капсулу можна приймати незалежно від вживання їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води для полегшення потрапляння в шлунок. Пацієнтів слід попередити про те, що не можна відкривати капсулу, оскільки це може підвищити ризик кровотечі (див. розділ «Фармакокінетика»). **Побічні реакції.*** Загалом у 9 % пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового або колінного суглоба (короткотермінове лікування до 42 днів), 22 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (довготривале лікування більше 3 років), 14 % пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ, та 15 % пацієнтів, які лікувалися для запобігання ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 14 % пацієнтів з короткотривалим лікуванням з приводу заміни тазостегнового або колінного суглоба, у 16,6 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які тривалий час лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії, та у 14,4 % пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany. Реєстраційне посвідчення. UA/10626/01/02; UA/10626/01/03. *Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату Прадакса®.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПРАКСБАЙНД

Показання. Препарат ПРАКСБАЙНД є специфічним антидотом дабігатрану та призначений для дорослих пацієнтів, які отримують лікування препаратом ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат), коли раптове скасування антикоагулянтного ефекту необхідне: для проведення невідкладної операції/ екстрених маніпуляцій; при виникненні загрози життю чи при неконтрольованій кровотечі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. **Дози.** Рекомендована доза препарату ПРАКСБАЙНД становить 5 г (2Ч2,5 г/50 мл). У підгрупі пацієнтів повторення плазмових концентрацій незв'язаного дабігатрану та одночасна пролонгація часу згортання крові спостерігалися протягом 24 годин після застосування ідаруцизумабу (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Слід розглянути доцільність прийому другої дози 5 г препарату ПРАКСБАЙНД у таких випадках: рецидив клінічно значущої кровотечі разом з пролонгованим часом згортання; якщо можливий рецидив кровотечі становить загрозу для життя та спостерігається пролонгований час згортання; пацієнт потребує проведення другої невідкладної операції / екстреної маніпуляції та має пролонгований час згортання. Відповідними параметрами коагуляції є активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), розведений тромбіновий час (рТЧ) або екариновий час згортання крові (ЕЧЗК) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Максимальна добова доза досліджена не була. Повторне проведення антитромботичної терапії. Лікування препаратом ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат) можна повторно розпочинати через 24 години після застосування препарату ПРАКСБАЙНД клінічно стабільним пацієнтам та після досягнення належного гемостазу. Після застосування препарату ПРАКСБАЙНД в будь-який момент може бути розпочата інша антитромботична терапія (наприклад, прийом низькомолекулярного гепарину) стабільним пацієнтам та після досягнення належного гемостазу. Відсутність антитромботичної терапії підвищує ризик розвитку супутньої протромботичної дії. Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок корекція дози препарату не потрібна. Порушення функції нирок не впливає на зворотний ефект ідаруцизумабу. Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнтам з порушенням функції печінки корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку (від 65 років) корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного застосування. Препарат ПРАКСБАЙНД (2Ч2,5 г/50 мл) вводять внутрішньовенно у вигляді двох послідовних інфузій протягом 5–10 хвилин кожна або у вигляді болюсної ін'єкції. Перед застосуванням розчин потрібно перевірити візуально на механічні включення та зміну забарвлення. Потрібно використовувати окрему інфузійну систему для вливання препарату ПРАКСБАЙНД. Систему слід промити розчином хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій до та після інфузії. Інші інфузії не слід вводити паралельно через один катетер для внутрішньовенного введення. Препарат ПРАКСБАЙНД не містить консервантів і призначений тільки для одноразового використання (див. розділ «Термін придатності»). **Протипоказання.** Відсутні. **Побічні реакції.** Безпека препарату Праксбайнд оцінювалась під час дослідження фази **III**, яке проводиться в даний час за участю 224 здорових добровольців, а також 123 пацієнтів при загрозі неконтрольованих епізодів кровотечі або у разі виникнення необхідності невідкладної операції або екстрених маніпуляцій та у пацієнтів, які отримують препарат ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат). Не виявлено жодних побічних реакцій. Звіти про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Для докладної інформації див. Інструкцію з медичного застосування препарату.

Р.П. в Україні № UA/15467/01/01. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалісті у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com.

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.