

DOI: 10.33741/3083-6883.43.17

УДК 616-089.5:616-005.1-06-089-085.273.53

ПЕРОРАЛЬНІ АНТИКОАГУЛЯНТИ ПРЯМОЇ ДІЇ І ТАКТИКА АНЕСТЕЗІОЛОГА ПРИ ЗАГРОЗІ КРОВОТЕЧІ У ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Марков Ю. І.¹, Невмержицький І. М.¹, Маркова І. А.²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

²Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії (ПОАК) є важливим кроком у пошуку ідеального антикоагулянтного препарату. Але безпечна і ефективна антитромботична терапія потребує врахування усіх ефектів застосовуваних лікарських засобів, особливо в анестезіології та інтенсивній терапії

Мета. На підставі вивчення літературних джерел встановити поширені ускладнення та побічні ефекти при застосуванні пероральних антикоагулянтів прямої дії і тактичні підходи анестезіолога при загрозі кровотечі у періопераційному періоді.

Матеріали і методи. Пошук відповідної літератури проводився у базі PubMed, а також інших базах даних, як-от Science Direct, Google Scholar, Scopus і Web of Science за 2015- 2025 роки за словами «пероральні антикоагулянти прямої дії», «дабігатран», «ривароксабан», «апіксабан», «едоксабан», у поєднанні з «ускладнення», «загроза кровотечі», «операція».

Результати. ПОАК, що включають апіксабан, ривароксабан, едоксабан та дабігатран, є поширеними препаратами для лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь, венозною тромбоемболією, ішемічним інсультом. Перелік захворювань, при яких призначають ПОАК постійно розширюється. У разі планових хірургічних втручань у пацієнтів, які постійно приймають ПОАК, застосовують стандартизований підхід до періопераційної тактики щодо ПОАК з урахуванням оцінки ризику кровотечі, пов'язаної з процедурою (мінімальний, низький, помірний або високий ризик). Пацієнтам, які проходять процедури з мінімальним ризиком кровотечі, прийом ПОАК можна продовжувати, або, якщо є підстави очікувати надмірну кровотечу, прийом ПОАК можна припинити в день процедури. Пацієнтам, яким планується операція з низьким або помірним ризиком кровотечі, зазвичай слід припинити прийом за 1 день до операції та відновити прийом ПОАК через 1 день після неї. Пацієнтам, які проходять процедуру з високим ризиком кровотечі, слід припинити прийом ПОАК за 2 дні до операції та відновити прийом ПОАК через 2 дні після неї. У пацієнтів, які приймають ПОАК, у разі прогнозованої життєво небезпечної кровотечі загальні коагуляційні тести не підходять, щоб виключити клінічно релевантні рівні ПОАК; за можливості слід використовувати специфічні вимірювання або рівні препарату. В ургентних ситуаціях гемостатичне лікування треба розпочинати без очікування результатів лабораторії. Пороговим орієнтиром для «клінічно значущого» рівня перед терміновим втручанням вважають концентрацію препарату ПОАК в плазмі крові ≈ 50 нг/мл. Реверсія: для дабігатрану рекомендовано специфічний антидот ідаруцизумаб. Для інгібіторів фактора Ха розглядаються андексанет альфа або концентрати протромбінового комплексу (PCC/aPCC), залежно від контексту й доступності; однак перед кардіохірургічним втручанням андексанет не рекомендовано через його інгібування нефракціонованого гепарину, потрібного для екстракорпорального кровотоку.

Висновок: У клінічній практиці слід оцінювати ризики кровотечі та тромбозу, враховувати ПОАК, час від його останнього прийому й ниркову функцію пацієнта.

Ключові слова: огляд, пероральні антикоагулянти прямої дії, загроза кровотечі, періопераційний період, анестезіологія та інтенсивна терапія.

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS AND ANESTHESIOLOGIST'S STRATEGY IN BLEEDING RISK DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD

Markov Yu. I.¹, Nevmerzhytskyi I. M.¹, Markova I. A.²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine

²State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. The use of direct oral anticoagulants is an important step in the search for the ideal anticoagulant drug. However, safe and effective antithrombotic therapy requires consideration of all the effects of the medications used, especially in anesthesiology and intensive care.

Aim. To identify the common complications and adverse effects associated with the use of direct oral anticoagulants, as well as the anesthesiologist's tactical approaches in managing bleeding risks during the perioperative period based on a review of the literature.

Materials and methods. The search for relevant literature was conducted in PubMed, Science Direct, Google Scholar, Scopus and Web of Science. The literature search was done using the keywords «direct oral anticoagulants», «dabigatran», «rivaroxaban», «apixaban», «edoxaban» in combination with «complications», «operation», «threat of bleeding».

Results. Direct oral anticoagulants (DOACs), including apixaban, rivaroxaban, edoxaban, and dabigatran, are commonly used for patients with atrial fibrillation, venous thromboembolism, and ischemic stroke. The range of conditions for which DOACs are prescribed continues to expand. For elective surgical procedures in patients on continuous DOAC therapy, a standardized perioperative management approach is applied, taking into account the procedure-related bleeding risk (minimal, low, moderate, or high). Patients undergoing procedures with a minimal bleeding risk may continue DOAC therapy or, if excessive bleeding is anticipated, may omit the dose on the day of the procedure. For patients scheduled for low- or moderate-risk procedures, DOACs are typically stopped one day before and resumed one day after surgery. For procedures with a high bleeding risk, DOACs should be discontinued two days before and restarted two days after the operation. In patients on DOACs with potentially life-threatening bleeding, general coagulation tests are not suitable for excluding clinically relevant DOAC levels; specific drug level assays should be used when available. In emergency situations, hemostatic treatment should begin without waiting for laboratory results. A plasma DOAC concentration of approximately 50 ng/mL is considered a threshold for “clinically significant” drug levels before urgent intervention. Reversal: For dabigatran, the specific antidote idarucizumab is recommended. For factor Xa inhibitors, andexanet alfa or prothrombin complex concentrates (PCC/aPCC) may be considered depending on context and availability. However, andexanet is not recommended prior to cardiac surgery because it inhibits the unfractionated heparin required for extracorporeal circulation.

Conclusion. In clinical practice, it is necessary to assess both bleeding and thrombosis risks, taking into account the use of DOACs, the time elapsed since the last dose, and the patient's renal function.

Keywords: review direct oral anticoagulants, threat of bleeding, perioperative period, anesthesiology, intensive care.

Пошук відповідної літератури проводився у базі PubMed, а також інших базах даних, як-от Science Direct, Google Scholar, Scopus і Web of Science за 2015–2025 роки. Пошук літератури проводився за ключовими словами «пероральні антикоагулянти прямої дії», «дабігатран», «ривароксабан», «апіксабан», «едоксабан», у поєднанні з «ускладнення», «загроза кровотечі», «операція».

Впровадження інноваційних методів діагностики та лікування в клінічній медицині дозволило вдосконалити різноманітні підходи у хірургічному лікуванні пацієнтів (мініінвазивні технології, розширення показів до операції (серед них надзвичайно актуальними є складні втручання в хірургії одного дня), потужний розвиток трансплантології) тощо. З прогресом у хірургії дедалі більше зростають вимоги і до анестезіологічного забезпечення оперативних втручань.

За останні десятиліття в практичній анестезіології спостерігається значний прогрес у підвищенні рівня безпеки лікування пацієнтів. Були розроблені та досліджені нові препарати, технології, методики анестезіологічного забезпечення такі як «Протоколи покращеного відновлення після операції (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery)» – інтегровані мультимодальні процеси лікування, призначені для досягнення раннього одужання пацієнтів, які перенесли серйозні хірургічні втручання [1]. Інтеграція систем із замкнутим циклом, які автоматично коригують анестезію на основі даних моніторингу в режимі реального часу, ще більше оптимізувала управління анестезією та безпеку пацієнта [2]. Впроваджена телемедицина служба для оцінки, скринінгу та дистанційного консультування пацієнтів, наприклад з інсультом [3]. Але попри такі досягнення невирішеними залишаються питання прогнозування та уникнення ускладнень у періопераційному періоді. У клінічній практиці нерідко зустрічаються випадки геморагічного синдрому або тромбозу, що при несвоєчасній діагностиці та

неправильній тактиці лікування можуть спричинити тяжкі наслідки, які несуть загрозу людському життю.

I. Аналіз застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії (ПОАК)

В останні роки в рамках пошуку варіантів антикоагулянтної терапії були розглянуті та впроваджені у клінічну практику ПОАК, що включають прямі інгібітори тромбіну та прямі інгібітори фактора Ха. Застосування цих препаратів відображає подальший прогрес на шляху до пошуку ідеального антикоагулянтного препарату, а отже, до безпечної та ефективної антитромботичної терапії. На відміну від інгібіторів вітаміну К зазначені препарати простіші у використанні та мають нижчий ризик кровотечі [4-6], але залишаються відкритими питання порівняння окремих препаратів ПОАК між собою [7] та особливості їх застосування у періопераційному періоді [8, 9].

ПОАК використовують в комплексі лікувальних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) та інсульту, для профілактики та лікування таких станів, як тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії [10-12]. Перелік захворювань, при яких призначають ПОАК постійно розширюється [13]. До поширених ПОАК належать дабігатран (прямий інгібітор тромбіну) а також ривароксабан, апіксабан, едоксабан, які є інгібіторами фактора Ха [5].

Тріпотіння чи ФП – це найпоширеніші випадки гострої аритмії, що потребують невідкладної допомоги. У лікуванні пацієнтів з пароксизмом ФП згідно найкращих практик Канадської асоціації лікарів швидкої допомоги є наступні кроки: оцінка та стратифікація ризиків, контроль частоти та ритму серця, профілактика інсульту, вирішення клінічної проблеми та подальші дії. Однією з найважливіших цілей лікування ФП є безпечна та ефективна профілактика тромбоемболічного інсульту. Усі основні рекомендації щодо ФП стосуються використання ПОАК для профілактики інсульту. Оскільки ці лікарські засоби збільшують ризик кровотечі, їх використання зазвичай не рекомендують пацієнтам з найнижчим ризиком інсульту, з логічним припущенням, що потенційні ризики переважають переваги для таких осіб [14].

Найпростіша схема оцінки ризику інсульту у пацієнтів з ФП – шкала CHADS₂-65, заснована на бальній системі, що враховує наявність у хворого серцевої недостатності (CH) (1 бал), артеріальної гіпертензії (АГ) (1 бал), вік > 65 років (1 бал), наявність цукрового діабету (ЦД) (1 бал) та інсульту (2 бали). Пацієнтам, які отримали ≥ 2 балів рекомендується постійна оральна антикоагулянтна терапія. До серйозних факторів ризику відносять раніше перенесений інсульт, транзиторні ішемічні атаки або тромбоемболічні ускладнення а також вік 65-74 років і жіноча стать [15].

Ризик-орієнтований підхід ведення пацієнтів з неклапанною ФП позначають акронімом CHA₂ DS₂-VASc. Ця шкала враховує наявність CH (1 бал), АГ (1 бал), вік 65-74 років (1 бал), вік ≥ 75 років (2 бали), наявність ЦД (1 бал), інсульту (2 бали), судинних захворювань (1 бал).

Шкала CHA₂ DS₂-VASc розширює валідність CHADS₂-65. Так, Zhu et al. у метааналізі для групи пацієнтів з найвищим ризиком отримали результати, які свідчать про те, що шкала CHA₂ DS₂-VASc є корисною з точки зору прийняття клінічних рішень. На думку авторів, шкала CHA₂ DS₂-VASc ≥ 2 краще прогнозує інсульт та тромбоемболічні події, і це може допомогти клініцистам спрямувати найінтенсивніші антитромботичні схеми на пацієнтів, які дійсно мають високий ризик [16].

Пацієнтам з оцінкою за шкалою CHA₂ DS₂-VASc ≥ 2 бали рекомендована постійний прийом ПОАК. При оцінці в 1 бал рекомендовано або оральний антикоагулянт, або аспірин 75-325 мг на добу. Перевагу має ПОАК у порівнянні з аспірином. Пацієнтам з відсутніми факторами ризику, що відповідає оцінці 0 балів за шкалою CHA₂ DS₂ VASc рекомендовано аспірин 75-325 мг на добу.

У багатоцентровому, відкритому, рандомізованому дослідженні PRESTIGE-AF (фаза 3), проведеному в 75 лікарнях шести європейських країн, аналізували антитромботичну профілактику інсультів у пацієнтів, які перенесли внутрішньомозкову кровотечу з ФП. При цьому порівнювали вплив ПОАК проти лікування без антикоагулянтів. Критеріями припинення дослідження були

перший ішемічний інсульт чи перший рецидивний внутрішньомозковий крововилив. Усього було задіяно 319 учасників (113 (35 %) жінки, 206 (65 %) – чоловіки), 158 з яких були випадковим чином розподілені до групи ПОАК, а 161 – до групи без антикоагулянтів. Середній вік пацієнтів становив 79 років. Частота всіх випадків внутрішньомозкової кровотечі становила 5,00 (95% ДІ 2,68–8,39) на 100 пацієнто-років у групі ПОАК порівняно з 0,82 (0,14–2,53) на 100 пацієнто-років у групі без антикоагулянтів. Серйозні побічні ефекти виникли у 70 (44%) у групі ПОАК та у 89 (55%) у групі без антикоагулянтів. Померли 16 (10%) пацієнтів у групі ПОАК та 21 (13%) пацієнт у групі без антикоагулянтів. Дослідниками була здійснена наступна інтерпретація отриманих даних: ПОАК ефективні для профілактики ішемічних інсультів у пацієнтів, які перенесли внутрішньомозковий крововилив з ФП, але частина цієї переваги компенсується значно підвищеним ризиком повторного внутрішньомозкового крововиливу [17]. А останній, у разі наявності факторів ризику (похилий вік, АГ, судинні аномалії, перший рік після першого крововиливу), та неправильного лікування має високий ризик рецидиву, що позначається не тільки на якості життя а і його тривалості.

Пацієнти з ФП та стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) також мають високий ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних подій й кровотеч, пов'язаних з антитромботичною терапією, залишається проблемою у пацієнтів окремих груп пацієнтів, як от з екстремальним індексом маси тіла (ІМТ). Yasuda et al. вивчали вплив ФП та ішемічні події при застосуванні ривароксабану у пацієнтів зі стабільною ІХС (дослідження AFIRE). Отримані дані продемонстрували не меншу ефективність та перевагу ривароксабану в монотерапії порівняно з ривароксабаном у поєднанні з антитромбоцитарною терапією (комбінована терапія) у пацієнтів з ФП та стабільною ІХС [18].

До подібних висновків дійшли і Ishii et al. (2022). Автори опублікували результати дослідження, де порівнювали результати монотерапії

ривароксабаном та комбінованої терапією у пацієнтів з ФП та ІХС за категоріями ІМТ. Оцінювали ознаки, серед яких смерть від усіх причин, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, що потребує реваскуляризації, інсульт або системна емболія) та загрозу великої кровотечі, за критеріями Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). У цьому дослідженні проаналізовано 2054 пацієнтів із середнім віком 75,0 років та балом за шкалою CHA₂DS₂ VASc 4. Не спостерігалось значної залежності між категоріями маси тіла та ефектом монотерапії щодо ефективності ($p = 0,83$) та безпеки ($p = 0,07$), хоча монотерапія перевершувала комбіновану терапію за ефективністю при нормальній вазі (відношення ризиків (BP): 0,64; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,44-0,95) та безпекою при надмірній вазі (BP: 0,25; 95% ДІ: 0,10-0,62), тоді як значної різниці в кінцевих точках не спостерігалось в інших категоріях ІМТ. Автори дійшли до висновку, що монотерапія ривароксабаном мала подібний вплив на прогноз для всіх категорій ІМТ у пацієнтів з ФП та стабільною ІХС [19].

Додатковий аналіз дослідження AFIRE дозволив відповісти на запитання: «Чи відображають результати дослідження AFIRE наявність чи відсутність попередньої реваскуляризації міокарда?». Серед 2215 пацієнтів 1697 (76,6%) раніше перенесли реваскуляризацію, а решта 518 (23,4%) – без реваскуляризації. Первинною кінцевою точкою оцінювання ефективності був комплексний випадок, що включав інсульт, системну емболію, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, що потребує реваскуляризації, або смерть з будь-якої причини, тоді як первинною кінцевою точкою безпеки була значна кровотеча. У 1697 пацієнтів з попередньою реваскуляризацією кінцеві точки ефективності та безпеки були переважаючими для монотерапії порівняно з комбінованою терапією (ефективність [BP] 0,62, 95% [ДІ]: 0,45-0,85; $p = 0,003$; безпека: BP 0,62, 95% ДІ: 0,39-0,98; $p = 0,042$). Серед 518 пацієнтів без попередньої реваскуляризації не було суттєвих відмінностей у кінцевих точках

(ефективність ВР 1,19, 95% ДІ: 0,67-2,12; $p = 0,554$; безпека: ВР 0,47, 95% ДІ: 0,18-1,26; $p = 0,134$). Перевага монотерапії щодо безпеки будь-якої кровотечі була значною у пацієнтів без попередньої реваскуляризації (ВР 0,59, 95% ДІ: 0,38–0,93; $p = 0,022$). Автори дійшли до висновку, що у пацієнтів з високим ризиком тромбозу та попередньою реваскуляризацією в анамнезі монотерапія ривароксабаном порівняно з комбінованою терапією продемонструвала сприятливі результати безпеки та ефективності [20].

Реваскуляризація міокарда передбачає оперативні втручання або процедуру на серці, які відновлюють кровопостачання серцевого м'яза, що частіше спричинене ІХС. Серед основних є такі методи як аортокоронарне шунтування та черезшкірне коронарне втручання. Сама реваскуляризація може спричинити під час втручання і після нього ураження міокарда. Але кардіальні ускладнення можуть виникати у періопераційному періоді не тільки при операціях на серці.

Так, Kashlan et al. виокремлюють ураження міокарда після некардіохірургічних операцій, яке тісно пов'язане з фатальними наслідками. Часто воно спричинене такими чинниками як гіпотензія, тахікардія та анемія. У періопераційному періоді таких пацієнтів відмічають схильність до підвищеного навантаження на міокард та його пошкодження. Цей період характеризується активацією симпатичної нервової системи, підвищенням секреції гормонів стресу та посиленою активністю цитокінів. Надмірна продукція катехоламінів у поєднанні з надлишком гормонів гіпофіза, таких як адренкортикотропний гормон та тиреотропний гормон, сприяє тахікардії, гіпертензії та коронарній вазоконстрикції. Крім того, гіперкоагуляційний стан є результатом системного запалення, яке змінює реактивність тромбоцитів, вироблення прокоагулянтів та фібриноліз. Профілактичні заходи включають ретельну передопераційну оцінку та оптимізацію по виявленню факторів ризику, уникнення невідповідності між коронарним кровообігом та потребою міокарда в кисні [21]. Подібні спостереження за пацієнтами з підвищеним

ризиком серцево-судинних ускладнень є обґрунтованими, оскільки вони дозволяють своєчасно виявляти ризики ймовірних ускладнень та здійснювати відповідне лікування у періопераційному періоді.

Цікавим напрямком досліджень є порівняння окремих препаратів ПОАК між собою. Так, Chiv et al. досліджували ефективність та безпеку едоксабану порівняно з апіксабаном використовуючи базу даних клінічних досліджень практики Великої Британії (United Kingdom Clinical Practice Research Datalink). Була визначена когорта пацієнтів віком ≥ 80 років з неклапанною ФП, які нещодавно отримували лікування едоксабаном або апіксабаном у період з 2015 по 2021 рік. Когорта включала 7251 пацієнтів, які приймали едоксабан та 39 991 пацієнтів, які приймали апіксабан. Автори дійшли до висновку, що у пацієнтів похилого та старечого віку з неклапанною ФП, едоксабан забезпечував подібну профілактику тромбоемболії, як і апіксабан, хоча це було пов'язано з вищим ризиком серйозної кровотечі [22].

Порушення функції нирок обмежує використання ПОАК. Інструкції по використанню препаратів містять обмежені рекомендації щодо застосування при термінальній стадії ниркової недостатності (ТНН). Поглиблений пошук літератури виявляє суттєві докази, що підтверджують безпеку та ефективність апіксабану при ТНН [23].

Так, Stanifer et al. порівнювали апіксабан з варфарином у пацієнтів із хронічною хворобою нирок на пізніх стадіях (у таких хворих виникнення ФП є більшим як у 10 разів) (дані взяті із дослідження ARISTOTLE (апіксабан для зменшення інсульту та інших тромбоемболічних подій при ФП). Автори дійшли до висновків що серед пацієнтів з ФП та кліренсом креатиніну від 25 до 30 мл/хв апіксабан спричиняв менше кровотеч, ніж варфарин, причому зниження кровотеч було навіть більшим, ніж у пацієнтів з кліренсом креатиніну >30 мл/хв [24].

Проведений метааналіз, що порівнював апіксабан та ривароксабан для лікування пацієнтів з неклапанною ФП показав значно нижчий ризик

інсульту/системної емболії, пов'язаної з апіксабаном, порівняно з ривароксабаном. Апіксабан пов'язаний з нижчими показниками кровотеч, ніж ривароксабан, без втрати ефективності [25].

VanderPluym et al., провели ретроспективний одноцентровий аналіз пацієнтів із захворюваннями серця, які отримували апіксабан. Пацієнтів оцінювали на предмет безпеки (клінічно значуща, незначна або значна кровотеча; тромботичні події) та ефективності (покращення статусу тромбу за допомогою візуалізації). Були проаналізовані пікові результати препарат-специфічного анти-Ха хромогенного аналізу («рівні апіксабану»). Автори зробили висновок, що застосування апіксабану було доцільним, а побічні ефекти мали низький рівень (незначна кровотеча була відзначена у 18 пацієнтів, ще у 2 була лейкопенія), при використанні таблетованого препарату, дозованого залежно від ваги та скоригований прийом на основі пікових рівнів апіксабану [26].

В спеціальній медичній літературі описані випадки ефективного лікування церебрального венозного тромбозу (ЦВТ) з використанням ПОАК у комплексі лікувальних заходів. Так, Frol et al. представили систематичний огляд опублікованих випадків з реальної практики ЦВТ у пацієнтів, які отримували апіксабан. Отримані авторами дані свідчать про те, що апіксабан може бути безпечним та ефективним методом лікування ЦВТ [27].

Препарати дабігатран, ривароксабан та апіксабан мають спільні антикоагулянтні властивості, але є і певні відмінності щодо переважного застосування у конкретних клінічних випадках. Так, у ситуаціях, що потребують термінового скасування антикоагулянтної активності ПОАК, наприклад, у випадку сильної кровотечі, що загрожує життю; терміновій операції або інвазивних процедур зі значним ризиком кровотечі тощо, можна вжити кількох заходів, включно з використанням специфічного агента для скасування дії дабігатрану – ідаруцизумабу [28]. Отримані дані, що дабігатран може зменшувати не лише прокоагулянтні ефекти, але й блокувати прозапальні

стимули, пригнічуючи експресію цитокінів та хемокінів, а також зменшувати тромбін-індуковану проникність ендотелію [29]. Це є додатковим аргументом на користь використання цього препарату при виборі ПОАК.

Однак, слід враховувати і негативні ефекти дабігатрану. Останнім часом з'явилися публікації щодо виникнення езофагіту, індукованого прийомом дабігатраном [30]. У результаті проведеного ретроспективного аналізу літератури, що проводився проводиться з 2008 року Zhou et al. дійшли до висновку, що езофагіт є рідкісним ускладненням дабігатрану з хорошим прогнозом [31]. Серед побічної дії препарату слід враховувати можливий розвиток диспептичних ефектів, порушення функції печінки, зміни з боку системи крові тощо. Тому пацієнтам слід своєчасно надавати належні інструкції щодо лікування, щоб запобігти виникненню можливих ускладнень

За останнє десятиліття ПОАК змінили світ антитромботичної терапії. Едоксабан – відносно новий лікарський засіб. Хоча препарат призначений переважно для профілактики інсульту, він знайшов застосування у лікуванні серцево-судинних захворювань, тромбоемболічних ускладнень та ураження периферичних артерій [13].

Важливо також враховувати тривалість антикоагулянтної терапії, наприклад, в онкологічних хворих. Так, у багатоцентровому, відкритому, сліпому, рандомізованому клінічному дослідженні, проведеному в 60 закладах Японії, досліджували результати тривалої антикоагулянтної терапії (12 місяців і три місяці) едоксабаном в онкологічних пацієнтів з ізольованим дистальним тромбозом глибоких вен. Було встановлено, що результати щодо виникнення симптоматичної рецидивуючої венозної тромбоемболії (ВТЕ) або смерті, пов'язаної з ВТЕ у пацієнтів з раком та ізольованим дистальним тромбозом глибоких вен через 12 місяців лікування едоксабаном були кращими, ніж коли таке ж лікування тривало усього три місяці [32]. Встановлення оптимальної тривалості антикоагулянтної терапії для ізольованого дистального тромбозу

глибоких вен у онкологічних хворих є актуальною проблемою і потребує подальших досліджень.

II. Періопераційна тактика та її узагальнення в сучасних настановах

У клінічній практиці слід враховувати операції, що несуть підвищений ризик кровотечі в періопераційному періоді. Серед таких виокремлюють втручання, які виконуються на органах з багатим кровопостачанням (печінка, селезінка, нирки), операції на великих судинах, тривалі та складні хірургічні втручання. До широкого спектра оперативних втручань, які несуть загрозу кровотечі у періопераційному періоді відносять операції в травматології та кардіохірургії (особливо при низьких значеннях фібриногену та тромбоцитів) [33, 34].

Ризик кровотечі у періопераційному періоді збільшується при постійному прийомі ПОАК. У таких випадках Shaw et al. рекомендують припиняти прийом цих препаратів за 1 день до процедур з низьким ризиком кровотечі та за 2 дні до процедур з високим ризиком кровотечі. Пацієнтам з порушенням функції нирок, які приймають дабігатран, можуть знадобитися довші інтервали перерви. Прийом ПОАК відновлюють через 24 години після процедур з низьким ризиком кровотечі та через 48-72 години після процедур з високим ризиком кровотечі [35].

Подібний підхід щодо періопераційного ведення пацієнтів, які приймають ПОАК, пропонують Douketis JD, Spyropoulos AC. Автори зазначають: у разі планових хірургічних втручань у пацієнтів, які постійно приймають ПОАК застосовують стандартизований підхід до періопераційної тактики щодо ПОАК з урахуванням оцінки ризику кровотечі, пов'язаної з процедурою (мінімальний, низький, помірний або високий ризик). Пацієнтам, які проходять процедури з мінімальним ризиком кровотечі, прийом ПОАК можна продовжувати, або, якщо є підстави очікувати надмірну кровотечу, прийом ПОАК можна припинити в день проведення процедури. Пацієнтам, яким планується операція з низьким або помірним ризиком кровотечі, зазвичай слід припинити прийом ПОАК за 1

день до операції та відновити прийом ПОАК через 1 день після неї. Пацієнтам, які проходять процедуру з високим ризиком кровотечі, слід припинити прийом ПОАК за 2 дні до операції та відновити прийом ПОАК через 2 дні після неї [36].

Серед останніх авторитетних європейських рекомендацій, які пов'язані з ризиком кровотеч у періопераційному періоді слід виокремити «Ведення тяжкої періопераційної кровотечі: рекомендації Європейського товариства анестезіології та інтенсивної терапії: друге оновлення» (2022) [37], «Європейські рекомендації щодо лікування великих кровотеч та коагулопатії після травми: шосте видання» (2023) [38] та «Клінічні рекомендації щодо відміни прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із загрозовою кровотечею» (2025) [39].

Grottke et al. рекомендують: у пацієнтів, які приймають ПОАК, у разі прогнозованої життєво небезпечної кровотечі за можливості слід використовувати специфічні визначення рівня препарату в крові. В ургентних ситуаціях гемостатичне лікування треба розпочинати без очікування лабораторних результатів. Пороговим орієнтиром для «клінічно значущого» рівня перед терміновим втручанням вважають концентрацію препарату ПОАК в плазмі крові ≈ 50 нг/мл. Для нівелювання дії дабігатрану рекомендовано специфічний антидот ідаруцизумаб. Для інгібіторів фактора Ха у якості антидоту розглядаються андексанет альфа або концентрати протромбінового комплексу (PCC/aPCC) залежно від контексту й доступності; однак перед кардіохірургічним втручанням андексанет не рекомендовано через його інгібування нефракціонованого гепарину, потрібного для екстракорпорального кровотоку. При передозуванні без кровотечі гемостатичні засоби не показані. У такому разі здійснюють акценти на елімінації препарату з (урахуванням часу його останнього прийому та тривалості дії й результатів оцінки ниркової функції).

Висновки

У клінічній практиці слід оцінювати співвідношення ризиків кровотечі та тромбозу, враховувати ПОАК, час від його останнього прийому й ниркову функцію пацієнта. У разі планових хірургічних втручань у пацієнтів, які постійно приймають ПОАК, застосовують стандартизований підхід до періопераційної тактики з урахуванням оцінки ризику кровотечі, пов'язаної з процедурою (мінімальний, низький, помірний або високий ризик). Пацієнтам, які проходять процедури з мінімальним ризиком кровотечі, прийом ПОАК можна продовжувати, або, якщо є підстави очікувати надмірну кровотечу, прийом ПОАК можна припинити в день процедури. Пацієнтам, яким планується операція з низьким або помірним ризиком кровотечі, зазвичай слід припинити прийом за 1 день до операції та відновити прийом ПОАК через 1 день після неї. Пацієнтам, які проходять процедуру з високим ризиком кровотечі, слід припинити прийом ПОАК за 2 дні до операції та відновити прийом ПОАК через 2 дні після неї. В ургентних ситуаціях гемостатичне лікування треба розпочинати без очікування результатів лабораторних досліджень. Пороговим орієнтиром для «клінічно значущого» рівня перед терміновим втручанням вважають концентрацію препарату ПОАК в плазмі крові ≈ 50 нг/мл. Для усунення дії дабігатрану рекомендовано специфічний антидот ідаруцизумаб, для інгібіторів фактора Ха – андексанет альфа або концентрати протромбінового комплексу,

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Huang L et al. Postoperative Multimodal Analgesia Strategy for Enhanced Recovery After Surgery in Elderly Colorectal Cancer Patients. *Pain Ther.* 2024 Aug; 13(4):745-766. doi: 10.1007/s40122-024-00619-0.
2. Coeckelenbergh S et al. Tight control of mean arterial pressure using a closed loop system for norepinephrine infusion after high-risk abdominal surgery: a randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2024 Feb; 38(1):19-24. doi: 10.1007/s10877-023-01104-3.
3. Kjelle E, Myklebust AM. Implementation of a telemedicine, stroke evaluation service; a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2022 Aug 13; 22(1):1036. doi: 10.1186/s12913-022-08428-x.
4. Carnicelli AP et al. COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) Investigators. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level

- Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 2022 Jan 25;145(4):242-255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.
5. Perlman A et al. Effect of Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on the Risk of Sub-Therapeutic Concentrations of Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):305-316. doi: 10.1007/s40263-021-00795-z.
6. Benamouzig R et al. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct; 36(5):973-989. doi: 10.1007/s10557-021-07211-0
7. Laganà A et al. Secondary prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) with low dose apixaban or rivaroxaban in major-thrombophilia carriers. *Ann Hematol*. 2024 Nov; 103(11):4731-4739. doi: 10.1007/s00277-024-06021-2.
8. Shah S et al. Perioperative Management of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2023 May; 163(5):1245-1257. doi: 10.1016/j.chest.2022.11.032.
9. Douketis JD et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022 Nov; 162(5):e207-e243. doi: 10.1016/j.chest.2022.07.025.
10. Laganà A et al. Venous thromboembolism secondary prophylaxis in elderly people (over 75-year-old) with low-dose direct oral anticoagulants: single-center Italian experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2024 Oct 1; 35(7):349-354. doi: 10.1097/MBC.0000000000001321.
11. McBane RD et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020 Feb; 18(2):411-421. doi:10.1111/jth.14662.
12. Ricca Gonçalves L et al. [Dabigatran Reversal: A Practical Approach]. *Acta Med Port*. 2022 May 2; 35(5):394-398. doi: 10.20344/amp.17662.
13. Srinivasan S et al. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb; 88(2):535-540. doi: 10.1111/bcp.15026.
14. Stiell IG et al. 2021 CAEP Acute Atrial Fibrillation/Flutter Best Practices Checklist. *CJEM*. 2021 Sep; 23(5):604-610. doi: 10.1007/s43678-021-00167-y.
15. Nattel S, Lip GYH. Guideline Implications of Prothrombotic State Assessment in Low-Risk Atrial Fibrillation Patients: Consistency With CHA₂DS₂-VASc and Support for CHADS₂-65. *Can J Cardiol*. 2019 May; 35(5):547-549. doi: 10.1016/j.cjca.2019.03.001.
16. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015 Feb 1; 42(1):6-15. doi: 10.14503/THIJ-14-4353.
17. Veltkamp R et al.; PRESTIGE-AF Consortium. Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2025 Mar 15; 405(10482):927-936. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00333-2.
18. Yasuda S et al. AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19; 381(12):1103-1113. doi: 10.1056/NEJMoa1904143.
19. Ishii M et al. AFIRE Investigators. Rivaroxaban Monotherapy in Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Across Body Mass Index Categories. *JACC Asia*. 2022 Aug 27; 2(7):882-893. doi: 10.1016/j.jacasi.2022.08.004.
20. Noda T et al. Afire Investigators OBOT. Antithrombotic therapy for stable coronary artery disease and atrial fibrillation in patients with and without revascularisation: the AFIRE trial. *EuroIntervention*. 2024 Apr 1;20(7):e425-e435. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00396.
21. Kashlan B, Kinno M, Syed M. Perioperative myocardial injury and infarction after noncardiac surgery: a review of pathophysiology, diagnosis, and management. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jan 26;11:1323425. doi:10.3389/fcvm.2024.1323425.

22. Chiv R. et al. Effectiveness and Safety of Edoxaban Compared With Apixaban in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Real-World Population-Based Cohort Study. *Stroke*. 2024 May; 55(5):1161-1170. doi: 10.1161/STROKEANA.123.045098.
23. Ifeanyi J, Sharon S Review of the Safety and Efficacy of Apixaban in Patients With Severe Renal Impairment. *Sr Care Pharm*. 2023 Mar 1; 38(3):86-94. doi:10.4140/TCP.n.2023.86.
24. Stanifer JW et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020 Apr 28; 141(17):1384-1392. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
25. Mamas MA et al. Meta-Analysis Comparing Apixaban Versus Rivaroxaban for Management of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2022 Mar 1;166:58-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.021.
26. VanderPluym C et al. Real-world use of apixaban for the treatment and prevention of thrombosis in children with cardiac disease. *J Thromb Haemost*. 2023 Jun; 21(6):1601-1609. doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.005.
27. Frol S, Šabovič M, Oblak JP. Apixaban for the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Single-Centre Experience and Systematic Review of the Literature. *CNS Drugs*. 2023 Feb; 37(2):133-141. doi: 10.1007/s40263-022-00981-7.
28. Ricca Gonçalves L, Robalo Nunes A. Reversão do Dabigatrano: Abordagem Prática [Dabigatran Reversal: A Practical Approach]. *Acta Med Port*. 2022 May 2; 35(5):394-398. Portuguese. doi: 10.20344/amp.17662.
29. Gorzelak-Pabiś P et al. Dabigatran: its protective effect against endothelial cell damage by oxysterol. *Biomed Pharmacother*. 2022 Mar;147:112679. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112679.
30. Iwamuro M et al. Dabigatran-induced esophagitis masking esophageal cancer. *Dig Liver Dis*. 2021 Feb; 53(2):251-252. doi: 10.1016/j.dld. 2020.05.019.
31. Zhou Y et al. Analysis of the clinical characteristics of dabigatran-induced oesophagitis. *Eur J Hosp Pharm*. 2023 Mar; 30(e1):e24-e28. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-002889.
32. Yamashita Y et al. ONCO DVT Study Investigators. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023 Nov 21; 148(21):1665-1676. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066360.
33. Monaco F et al., ANH Study Group. A Randomized Trial of Acute Normovolemic Hemodilution in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2025 Jul 31; 393(5):450-460. doi: 10.1056/NEJMoa2504948.
34. Naik BI et al. Prediction of hypofibrinogenemia and thrombocytopenia at the point of care with the Quantra® QPlus® System. *Thromb Res*. 2020 Jan;197:88-93. doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.008.
35. Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J. Periprocedural Management of Oral Anticoagulation. *Med Clin North Am*. 2020 Jul; 104(4):709-726. doi: 10.1016/j.mcna.2020.02.005.
36. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative Management of Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Review. *JAMA*. 2024 Sep 10; 332(10):825-834. 12708. Erratum in: *JAMA*. 2024 Oct 15; 332(15):1306. doi: 10.1001/jama.2024.12708.
37. Kietai S et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1; 40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803.
38. Rossaint R et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023 Mar 1; 27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7
39. Grottke O et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2024 May 1; 41(5):327-350. doi: 10.1097/EJA.0000000000001968.

Стаття надійшла 22.09.2025 р.

Контакти: Юрій Марков: yu.mark1961@gmail.com.