

ISSN 1561-8641

92
2018



СПб КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФГБУ «СЗФМИЦ ИМ. В.А.АЛМАЗОВА» МЗ РФ
ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Репринт статьи:

**ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ
И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ
АНТИКОАГУЛЯНТЫ: СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ГРУППЫ ЭКСПЕРТОВ**

Ревивили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др.

www.vestar.ru forum.vestar.ru

ВЕТАРНИК
РИТМОЛОГИИ

Включен в Перечень изданий,
рекомендованных экспертным
советом Высшей аттестационной комиссии
Подписной индекс каталога Роспечати: 36799

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ГРУППЫ ЭКСПЕРТОВ

Авторский коллектив

Ревишвили А.Ш., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского», Президент Всероссийского научного общества аритмологов, главный хирург МЗ РФ.

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова, президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-западного федерального Округа.

Замятин М.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебным и научно-образовательным вопросам Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова МЗ РФ.

Баранова Е.И., д.м.н., профессор, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

Божкова С.А., д.м.н., заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции, отделения клинической фармакологии Российского ордена трудового красного знамени научно исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена МЗ РФ.

Вавилова Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-западного федерального округа.

Голухова Е.З., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая отделением неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, главный кардиолог-аритмолог МЗ РФ,

Драпкина О.М., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ, главный специалист-терапевт МЗ РФ.

Жибурт Е.Б., д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова МЗ РФ.

Журавлева М.В., д.м.н., профессор, заместитель директора центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, главный клинический фармаколог департамента здравоохранения города Москвы.

Загородний Н.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета Дружбы народов, руководитель отделения эндопротезирования крупных суставов Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова МЗ РФ.

Затейщиков Д.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД президента РФ.

Золотухин И.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Иванова Г.Е., д.м.н., профессор, руководитель отдела медицинской и социальной реабилитации НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, председатель Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», главный специалист МЗ РФ по медицинской реабилитации.

Кобалава Ж.Д. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Российского университета Дружбы народов.

Лебединский К.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».

Михайлов Е.Н., д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова.

Напалков Д.А., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Первого московского медицинского университета им. И.М.Сеченова МЗ РФ.

Новикова Н.А., д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии института профессионального образования Первого московского государственного медицинского университет им. И.М.Сеченова МЗ РФ.

© Коллектив авторов 2018

Цитировать как: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов // Вестник аритмологии, 2018, №92, с. 59-72; DOI: 10.25760/VA-2018-92-59-72.

Новикова Т.Н., к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С.Кушаковского, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова.

Сапелкин С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского».

Стойко Ю.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, главный хирург Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова МЗ РФ.

Хасанова Д.Р., д.м.н., профессор, заместитель генерального директора Межрегионального клиничко-диагностического центра, руководитель Республиканского сосудистого центра республики Татарстан, главный ангионевролог республики Татарстан.

Шамалов Н.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ.

Янишевский С.Н., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней им. М.И.Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Список сокращений:

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время,

аКПК - активированный концентрат протромбинового комплекса,

КПК - концентрат протромбинового комплекса,

ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение,

нКПК - неактивированный концентрат протромбинового комплекса,

ОЦК - объем циркулирующей крови,

ПОАК - прямые оральные антикоагулянты,

рТВ - тромбиновое время в разведении,

СЗП - свежемороженая плазма,

ТВ - тромбиновое время,

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство,

ЭВС - экариновое время свертывания.

Ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым элементом в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском инсульта, при лечении тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, а также служит важной частью мероприятий по первичной профилактике и предупреждению рецидива венозных тромбоэмболических осложнений. Учитывая распространенность этих заболеваний, выполнение действующих рекомендаций по назначению антикоагулянтов закономерно ведет к тому, что не менее 5% взрослого населения и более 7-8% людей старших возрастных групп будут длительно получать эти препараты. Такие меры, безусловно, способствуют снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличению продолжительности жизни и ее качества, но, в то же время, предполагают готовность всех медицинских работников оказывать помощь таким пациентам с учетом знания специфических свойств каждого из антикоагулянтов.

Для длительного приема наиболее часто применяются пероральные антикоагулянты - варфарин, дабигатран этексилат (далее по тексту - дабигатран), ривароксабан и аписабан. Антагонисты витамина К (в частности, варфарин), блокирующие образование активных факторов свертывания, давно используются в клинической практике, достоинства и недостатки варфарина хорошо известны, определены целевые значения МНО, разработаны протоколы прерывания приема препарата и оказания неотложной помощи пациентам

с приобретенным дефицитом витамин-К зависимых факторов, установлены показания и ограничения для переливания донорской плазмы и инфузии концентрата протромбинового комплекса [1].

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), также именуемые не являющимися антагонистами витамина К оральными антикоагулянтами, а ранее, новыми оральными антикоагулянтами - дабигатран этексилат, ривароксабан и аписабан - стали применяться в клинической практике относительно недавно. Однако вследствие своих преимуществ перед варфарином они сумели за короткий промежуток времени занять заметное место в структуре используемых антикоагулянтов как во всем мире, так и в России [2]. Хотя профиль безопасности и эффективности каждого конкретного ПОАК имеет свою специфику, все они имеют лучшее, чем у варфарина, соотношение эффективности/безопасности, относительно короткий период полувыведения и, что крайне важно, - более предсказуемую, в сравнении с варфарином, фармакокинетику и фармакодинамику [3]. Поэтому в большинстве случаев оказание медицинской помощи пациенту, принимающему один из этих антикоагулянтов, не вызывает каких-либо дополнительных трудностей, но требует грамотной оценки риска геморрагических и тромботических осложнений, знаний о возможности нейтрализовать действие препарата и восстановить, при необходимости, систему коагуляции.

Вместе с тем, тактика ведения пациентов, получающих различные ПОАК, при плановой, экстренной и неотложной медицинской помощи может существенно отличаться. В рамках данного документа под плановой подразумевается медицинская помощь, которая оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью [4].

Экстренная медицинская помощь - медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента [4]. Неотложная медицинская помощь - медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболева-

ниях, состояниях, обострении хронических без явных признаков угрозы жизни пациента [4].

В рамках данного документа используется классификация хирургических вмешательств на экстренные, срочные и плановые. Под экстренными подразумеваются хирургические вмешательства, для которых эффективность и исход лечения зависят от сроков их выполнения, и они должны быть выполнены в первые часы после поступления пациента в стационар. Эффективность и исход срочных хирургических вмешательств также зависят от сроков их выполнения, но они могут быть отложены на некоторое время с целью подготовки пациента к вмешательству. Для плановых хирургических вмешательств их исход не зависит от сроков их выполнения, в связи с чем они могут быть запланированы и подготовлены заранее.

При необходимости выполнения плановых операций/инвазивных процедур у пациентов, получающих ПОАК, у врача обычно есть время посоветоваться со специалистом, назначившим антикоагулянт, и в случае, если необходимо и возможно, прервать прием препарата, уточнить оптимальные временные интервалы и тактику ведения пациента. Однако, возможны ситуации, при которых пациенту может потребоваться выполнение экстренных или срочных процедур и хирургических вмешательств. В данных случаях характер оказываемой медицинской помощи будет зависеть от конкретной клинической ситуации, факта приема пациентом антикоагулянта, от конкретного препарата, давности приема последней дозы и необходимости экстренной нейтрализации его антикоагулянтного эффекта.

Целью данного согласительного документа является выработка общих положений, определяющих специфику оказания экстренной и неотложной помощи больным, получающим ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Предлагаемый согласительный документ состоит из двух разделов. В первом разделе содержатся общие положения, касающиеся специфики оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, принимающим ПОАК, и общие рекомендации экспертов, касающиеся оптимизации оказания медицинской помощи таким пациентам. Второй раздел включает в себя предлагаемый экспертами порядок оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим ПОАК, положения которого могут быть использованы для включения во внутрибольничные протоколы.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Значимость определения факта приема пациентом ПОАК и времени приема последней дозы

ПОАК имеют существенно более короткий период полувыведения, чем варфарин, и относительно быстрое окончание действия. У пациентов с клиренсом креатинина >80 мл/мин период полувыведения для дабигатрана составляет 12-17 часов, для ривароксабана - от 5 до 13 часов, для апиксабана - около 12 часов. Очевидно, что в случае поступления пациента,

которому требуется выполнение срочного или экстренного хирургического вмешательства, либо больного с жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением, тактика оказания медицинской помощи будет во многом определяться тщательно собранными данными анамнеза: фактом приема пациентом ПОАК, конкретным препаратом, его дозировкой и временем приема последней дозы антикоагулянта.

Следует обратить внимание, что при поступлении пациента, которому требуется экстренное или срочное хирургическое вмешательство или процедура, а также при возникновении жизнеугрожающего кровотечения, установление факта получения пациентом ПОАК является ключевым условием, от которого будут зависеть многие аспекты оказания медицинской помощи. При этом далеко не всегда сбор анамнеза позволяет получить достоверную информацию по данному вопросу.

Для определения тактики оказания медицинской помощи эксперты считают рациональным:

- повышение информированности медицинского персонала, вовлеченного в оказание экстренной и неотложной медицинской помощи, об особенностях действия ПОАК; формирование у медицинского персонала, вовлеченного в оказание экстренной и неотложной медицинской помощи, настороженности в отношении возможного получения больными антикоагулянтов;
- разработку и внедрение в практику «карточки или паспорта пациента, получающего антикоагулянт» - обязательного документа, который должен быть у больного всегда при себе и в котором бы содержалась информация о получаемых пациентом антикоагулянтах, показаниях к их применению, результаты периодической оценки риска тромбоэмболий и кровотечений, креатинина сыворотки и клиренса креатинина, а также другие сведения, которые могут иметь значение для оказания медицинской помощи; структура данного документа требует подробного обсуждения экспертным сообществом, а его внедрение в практику должно рассматриваться как одна из важнейших задач в рамках оптимизации медицинской помощи пациентам, получающим пероральные антикоагулянты;
- повышение осведомленности пациентов об особенностях получаемой ими антикоагулянтной терапии, ее возможных осложнениях, о рекомендациях по образу жизни и необходимости информировать медицинский персонал о получаемом антикоагулянте в случае обращения за медицинской помощью; решение данной задачи должно обеспечиваться через обучение врачей, принимающих участие в назначении антикоагулянтов, а также медицинского персонала, вовлеченного в оказание экстренной и неотложной медицинской помощи, в рамках постдипломного образования, а также мероприятий, проводимых под эгидой медицинских общественных организаций; большое значение имеет организация и проведение обучающих мероприятий для пациентов, которым назначена антикоагулянтная терапия; целесообразно также разработать памятку для больных, которую вместе с упомянутой выше карточкой или паспортом пациента, получающего антикоагулянт, можно будет прилагать к упаковке с препаратом.

Роль лабораторных данных в определении тактики оказания неотложной помощи пациенту, получающему ПОАК

Специфика лабораторных исследований у пациентов, получающих терапию ПОАК, определяется двумя факторами.

Во-первых, необходимостью оценки функции почек, что обусловлено почечным путем выведения, который в той или иной степени присущ каждому из ПОАК. В связи с этим обязательной составляющей при обследовании пациента, получающего любой ПОАК, является определение уровня креатинина крови и расчет клиренса креатинина. Расчет клиренса креатинина рекомендуется осуществлять с использованием формулы Кокрофта-Голта, поскольку именно этот подход использовался в ключевых регистрационных исследованиях ПОАК. Для расчета данного показателя возможно использование мобильных приложений либо расположенных в сети интернет калькуляторов (в частности, на ресурсе <http://nefrosovnet.ru/ru/main/948/scf-calc.html>).

Во-вторых, в неотложной ситуации дополнительную информацию может дать лабораторная оценка системы гемостаза. Несмотря на то, что рутинный лабораторный мониторинг для ПОАК не требуется, тем не менее, в неотложных ситуациях тактика ведения пациента во многом зависит от присутствия остаточного антикоагулянтного эффекта ПОАК, для качественной и количественной оценки которого могут быть использованы некоторые лабораторные тесты.

Лабораторными тестами, позволяющими выполнить оценку остаточного антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата, являются: определение активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), экаринового времени свертывания (ЭВС), тромбинового времени (ТВ) и тромбинового времени в разведении (рТВ). Для интерпретации результатов лабораторного исследования системы гемостаза у пациента, получающего дабигатран, необходимо знать время приема последней дозы препарата.

Определение активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ) позволяет произвести качественную оценку остаточного антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Значения АЧТВ в 2 и более раза превышающие верхнюю границу нормы для данной лаборатории через 12 часов после приема последней дозы, могут быть признаком повышенного риска кровотечения. Нормальные значения АЧТВ с высокой степенью вероятности свидетельствуют об отсутствии значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана.

ТВ является показателем наиболее чувствительным к присутствию дабигатрана в плазме крови [5]. Повышенные значения ТВ у пациента, получающего дабигатран, не являются свидетельством повышенного риска кровотечений, в связи с чем интерпретировать их довольно затруднительно [6-8]. Вместе с тем, нормальные значения ТВ позволяют исключить наличие дабигатрана в плазме крови даже в очень низких концентрациях [7].

Тестами, позволяющими дать количественную оценку остаточного антикоагулянтного эффекта даби-

гатрана, и результаты которых тесно коррелируют с концентрацией последнего в плазме крови, являются ЭВС и рТВ. Значения ЭВС в 3 или более раза, превышающие верхнюю границу нормы для данной лаборатории, а также значения рТВ, составляющие 65 с. и более через 12 часов после приема последней дозы, могут свидетельствовать о повышенном риске кровотечений [7]. Следует отметить, что ЭВС и рТВ мало доступны в обычной клинической практике. В связи с этим наибольшее практическое значение имеет определение АЧТВ и ТВ.

Протромбиновое время обладает низкой чувствительностью в отношении антикоагулянтного эффекта дабигатрана [5]. Нормальные значения протромбинового времени не исключают наличия антикоагулянтного эффекта данного ПОАК.

В качестве лабораторного теста, позволяющего дать качественную оценку остаточного антикоагулянтного эффекта прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабана и апиксабана), можно рассматривать удлинение протромбинового времени. Однако это удлинение не является стабильным и дозозависимым, а результаты исследования существенно отличаются при использовании различных тест-систем [5]. Результат измерения также зависит от времени последней принятой дозы препарата. Нормальные значения протромбинового времени не исключают присутствия антикоагулянтного эффекта ривароксабана или апиксабана [6, 7]. Исходя из этого, оценка протромбинового времени у пациентов, получающих ривароксабан или апиксабан, не позволяет получить объективную информацию, которая может лежать в основе клинических решений. Для прямых ингибиторов фактора Ха специфическим и наиболее чувствительным тестом является хромогенный метод определения анти-Ха активности, который позволяет дать косвенную оценку концентрации препарата в плазме крови [7, 9].

Следует отметить, что специфичные для различных ПОАК высокочувствительные тесты оценки концентрации препарата в плазме крови в настоящий момент не имеют регистрации в РФ, а лежащие в их основе лабораторные методы доступны лишь в единичных учреждениях.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТАКТИКУ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ, ПОЛУЧАЮЩЕМУ ПОАК

Если сбор анамнеза и/или лабораторные тесты свидетельствуют о том, что пациент находится в состоянии гипокоагуляции, либо нет убедительных данных, которые свидетельствуют об обратном, дальнейшие действия врача зависят от того, насколько быстро необходимо восстановить коагуляционный потенциал крови. Соответственно, все клинические случаи можно условно разделить на три группы.

1. Причина госпитализации, тяжесть состояния пациента и характер лечения не зависят от состояния системы гемостаза и не требуют прекращения приема антикоагулянтов. В таком случае пациент продолжает принимать препарат в обычном режиме.

2. Причина госпитализации и тяжесть состояния пациента не связаны с гипокоагуляцией, а проведение любых инвазивных процедур, оперативных и иных медицинских вмешательств, повышающих риск кровотечения, можно отложить до прекращения действия препарата. В таком случае пациент прекращает прием антикоагулянта и ведется в режиме «ожидания» до восстановления нормокоагуляции.

3. Причина госпитализации, тяжесть состояния пациента связаны с гипокоагуляцией либо проведение инвазивных процедур, оперативных или медицинских вмешательств не может быть отложено до прекращения действия препарата. Речь идет о выполнении экстренных операций или инвазивных процедур, а также об угрожающих жизни и неконтролируемых кровотечениях. Оказание помощи в таких случаях прямо зависит от наличия в стационаре препаратов, способных быстро восстановить

гемостатический потенциал крови, нарушенный приемом антикоагулянтов.

Очевидно, что при выполнении оперативных вмешательств у пациентов, находящихся на терапии ПОАК, степень геморрагического риска будет зависеть как от характера выполняемой процедуры, так и от времени приема последней дозы антикоагулянта и состояния фильтрационной функции почек. Общеизвестно, что все ПОАК имеют короткий период полувыведения. Антикоагулянтный эффект препаратов зависит от их концентрации в плазме крови, в связи с чем их выведение из организма сопровождается пропорциональным исчезновением антикоагулянтного эффекта. С учетом того, что все ПОАК в той или иной степени имеют почечный путь выведения (дабигатран этексилат - 85%, ривароксабан - около 33% и апиксабан - 27%) [8, 10-12], период полувыведения препаратов зависит от состояния функции почек.

Таблица 1.

Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений [6, 7, 13]

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Малые стоматологические вмешательства; малые дерматологические вмешательства; офтальмологические вмешательства; вскрытие абсцессов мягких тканей; эндоскопические вмешательства без биопсии	Абляция при суправентрикулярной тахикардии; имплантация внутрисердечных устройств; эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря; катетеризация сердца через лучевую артерию	Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства; абдоминальная хирургия и хирургия полости таза; нейрохирургические вмешательства, спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция; биопсия печени/почки; урологические вмешательства, в т.ч. дистанционная литотрипсия; большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства); сложные левосторонние аблации (изоляция легочных вен и др); катетеризация полостей сердца через бедренным доступом

Таблица 2.

Периоды полувыведения ПОАК и сроки после приема последней дозы, рекомендуемые для выполнения оперативных вмешательств с умеренным и высоким риском кровотечений [7]

Клиренс креатинина* (мл/мин)	Период полувыведения, час.	Сроки отмены перед операцией, час.	
		Умеренный риск**	Высокий риск **
Дабигатран			
>80	12-17	≥24	≥48
50-79	17	≥36	≥72
30-49	19	≥48	≥96
15-29	28	Противопоказан	противопоказан
Ривароксабан			
>80	5-9 (молодые), 11-13 (пожилые)	≥24	≥48
50-79	8,7	≥24	≥48
30-49	9	≥24	≥48
15-29	9,5	≥36	≥48
Апиксабан			
>80	12	≥24	≥48
50-79	14,6	≥24	≥48
30-49	17,6	≥24	≥48
15-29	17,3	≥36	≥48

где, * - по формуле Кокрофта-Голта, ** - см. табл. 1.

При принятии решений о тактике периоперационного ведения пациента, получающего антикоагулянтную терапию, важную роль играет степень геморрагического риска, ассоциированного с конкретным видом вмешательства (табл. 1). Согласно позиции экспертов, выполнение инвазивных процедур, ассоциированных с низким риском кровотечений, возможно без отмены ПОАК [6]. При выполнении хирургических вмешательств и процедур, ассоциированных с умеренным и высоким геморрагическим риском, рекомендуется отменять ПОАК перед вмешательством. При этом, в подавляющем большинстве случаев мост с помощью парентеральных антикоагулянтов не требуется, но может быть рассмотрен для отдельных категорий пациентов, у которых риски тромбозоэмболических осложнений существенно превышают риск развития кровотечения. [6]. Также следует иметь в виду, что в соответствии с соглашением экспертов международных сообществ, возможно выполнение катетерных вмешательств по поводу фибрилляции и трепетания предсердий без отмены ПОАК [14]. В ситуациях, когда очевидна необходимость отмены ПОАК перед хирургическим вмешательством, сроки отмены зависят от принимаемого препарата и состояния функции почек пациента (табл. 2).

При необходимости выполнения экстренных оперативных вмешательств или процедур у пациентов, получающих ПОАК, возможность отложить операцию на срок, указанный в табл. 1, может отсутствовать. В том случае, если вмешательство будет выполняться у пациента, находящегося в состоянии гипокоагуляции, врач должен учитывать имеющиеся риски геморрагических осложнений. В такой ситуации важнейшее значение имеет возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК.

Возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК, роль специфических антагонистов

ПОАК имеют относительно короткий период полувыведения у здоровых лиц, в связи с чем прекращение приема препарата позволяет довольно быстро достичь состояния нормокоагуляции. Вместе с тем, в некоторых клинических ситуациях срочность восстановления гемостатического потенциала может быть довольно высока, действие препарата при сниженной функции почек может быть пролонгировано и отмены ПОАК в случае необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или процедуры, ассоциированных с высоким риском кровотечений может быть недостаточно.

При отсутствии специфического препарата, нейтрализующего антикоагулянтное действие, экспертами предлагается несколько неспецифических подходов к оказанию медицинской помощи [15].

1. Активированный уголь в стандартной дозе 30-50 гр. может рассматриваться в качестве средства, направленного на снижение степени всасывания лекарственного средства из желудочно-кишечного тракта в том случае, если последняя доза была принята в течение последних 2-4 часов [7, 12].

2. У пациентов, получающих дабигатран, в качестве средства нейтрализации антикоагулянтного эффекта,

может рассматриваться гемодиализ [8]. Следует принимать во внимание, что пациенту может потребоваться повторное выполнение процедуры по причине поступления вещества в кровоток из тканей. Вследствие высокой степени связывания с белками ингибиторов Ха фактора не предполагается, что данный метод может быть использован для элиминации из кровотока препаратов данной группы.

3. Восстановление коагуляционного потенциала, по всей видимости, может быть достигнуто за счет использования неспецифических препаратов, таких как:

- неактивированные концентраты протромбинового комплекса (нКПК), содержащие II, VII, XI и X факторы свертывания [12, 16, 17];
- активированный КПК (аКПК), содержащий факторы свертывания II, IX и X преимущественно в неактивированной форме, а также активированный фактор VII [18];
- рекомбинантный фактор VII-a (rVII-a) [19].

Вместе с тем, ни один из этих препаратов не был полноценно изучен в проспективных рандомизированных клинических исследованиях в качестве средства нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК у пациентов, которым требуется неотложное хирургическое вмешательство, или при жизнеугрожающем кровотечении. Имеющиеся данные об эффективности этих препаратов по большей части основаны на ряде моделей у животных и исследованиях со здоровыми добровольцами [15]. В связи с этим ни один из перечисленных препаратов не имеет зарегистрированного в РФ показания к применению для нейтрализации антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих ПОАК.

В связи с отсутствием клинических данных в настоящее время нет единой позиции экспертов в отношении дозировок указанных препаратов в случае необходимости их применения у пациентов, получающих ПОАК. Группой международных экспертов были предложены следующие подходы:

- для неактивированных КПК предложено использование начальной дозы 50 МЕ/кг, с последующим возможным применением дополнительной дозы 25 МЕ/кг в случае необходимости [7, 12];
- для активированных КПК - 50 ЕД/кг (максимальная доза - 200 ЕД/кг в сутки) [7];
- для рекомбинантного фактора VII-a - 90 мкг/кг [7].

Вместе с тем, при принятии решения об использовании данных препаратов эксперты рекомендуют учитывать ограниченность клинических данных, касающихся эффективности и безопасности их применения у пациентов, получавших ПОАК, а также на потенциально возможное повышение риска артериальных и венозных тромбозов после применения концентратов протромбинового комплекса [20]. В случае же принятия решения о назначении препаратов данной группы в указанных клинических ситуациях рекомендуется соблюдать осторожность, в особенности у пациентов с потенциально высоким риском тромбозов.

Эксперты не рассматривают свежемороженную плазму в качестве потенциального средства нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК, в связи

с тем, что достижение желаемого эффекта требует ее переливания в очень больших количествах [12]. Можно рассмотреть внутривенное введение транексамовой кислоты в дозе 15-30 мг/кг [6]. Однако данные клинических исследований, доказывающие эффективность и безопасности данного подхода отсутствуют.

Для удовлетворения клинической потребности в специфических препаратах, нейтрализующих антикоагулянтное действие, в последние несколько лет в мире ведется разработка ряда соединений. В настоящее время только один из препаратов данной группы, идаруцизумаб - специфический антагонист дабигатрана этексилата, зарегистрирован для клинического применения во многих странах мира, включая страны Европы и США, проходит процесс регистрации в России.

Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном с аффинностью в 350 раз выше, чем у дабигатрана с тромбином. В результате идаруцизумаб связывает как свободный, так и связанный с тромбином дабигатран, и быстро нейтрализует его активность. Эффективность идаруцизумаба первоначально была изучена у здоровых молодых добровольцев с нормальной функцией почек, добровольцев в возрасте 64-80 лет и добровольцев в возрасте 45-80 лет с легким или умеренным нарушением функции почек [21-24]. В этих исследованиях введение идаруцизумаба приводило к немедленной и полной нейтрализации антикоагулянтных эффектов дабигатрана. Прокоагулянтные эффекты в данных исследованиях зарегистрированы не были.

Ключевым регистрационным исследованием III фазы для идаруцизумаба является проспективное когортное исследование RE-VERSE AD [25], которое было проведено в группах больных, которым требовалось экстренное хирургическое вмешательство/процедура и у пациентов с серьезными кровотечениями. В исследовании были включены 503 человека, которые получали 5 гр. идаруцизумаба внутривенно в виде двух быстрых инфузий по 50 мл, каждая из которых содержала 2,5 гр. идаруцизумаба, с интервалом не более 15 минут.

Введение идаруцизумаба обеспечивало немедленную реверсию антикоагулянтного эффекта. Максимальная степень нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана, оцениваемая на основании измерения тромбинового времени в разведении и экаринового времени свертывания, составила 100% (медиана - 100%, 95% ДИ - 100-100%). В группе пациентов, которым была показана экстренная процедура/вмешательство, периоперационный гемостаз оценивался как нормальный в 93,4% случаев, как слегка измененный - в 5,1% случаев. Медиана времени до инициации экстренной процедуры составила 1,6 часа после введения идаруцизумаба, медиана времени до остановки кровотечения - 2,5 часа.

Результаты исследования RE-VERSE AD свидетельствуют о возможности применения идаруцизумаба в качестве специфического антагониста дабигатрана в тех случаях, когда требуется срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта последнего, а именно:

- при необходимости выполнения экстренных хирургических вмешательств или неотложных процедур, сопряженных с высоким риском кровотечения;

- у пациентов с неконтролируемыми или жизнеугрожающими кровотечениями.

Таким образом, наличие специфического антагониста к дабигатрану этексилату создает возможность быстрого и эффективного устранения антикоагулянтного эффекта препарата, что позволяет обеспечить своевременное выполнение экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры у пациентов, получающих этот ПОАК.

На текущий момент в процессе клинической разработки также находятся и специфические антагонисты ингибиторов Ха фактора, в частности, препарат андексанет-альфа - модифицированный инактивированный человеческий рекомбинантный фактор Ха и цирапарантаг - универсальный антагонист нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса и ПОАК. Однако данные препараты пока не зарегистрированы в мире для клинического применения. До завершения разработки и регистрации антагонистов антикоагулянтного эффекта ингибиторов Ха фактора возможности нейтрализации их действия ограничиваются применением неспецифических методов, перечисленных выше.

Регистрация специфического антагониста дабигатрана и появление возможности быстрой и эффективной нейтрализации антикоагулянтного эффекта данного ПОАК, а также перспективы появления специфических антагонистов для других ПОАК потребуют коррекции принципов назначения ПОАК и организации медицинской помощи этим пациентам.

Наличие специфического антагониста у конкретного ПОАК может служить одним из аргументов в пользу выбора данного препарата для больных, у которых очевиден высокий риск экстренных хирургических вмешательств и процедур, в том числе у пациентов группы высокого риска по травматизму (водители, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм, пациенты с высоким риском падений), у пациентов с высоким риском развития острого коронарного синдрома, у которых может возникнуть необходимость выполнения экстренного ЧКВ или экстренного кардиохирургического вмешательства, пациенты с высоким риском инсульта, у которых в случае развития ишемического инсульта может потребоваться срочная реверсия антикоагулянтного эффекта для возможности выполнения тромболизиса, а также у пациентов с высоким риском кровотечений.

Появление специфического антагониста к дабигатрану также должно сопровождаться изменениями в организации экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам. Безусловно, показания для введения идаруцизумаба в определенном стационаре могут появляться редко, но, учитывая его значимость, как препарата, применяемого при угрожающих жизни состояниях, в крупных многопрофильных учреждениях, оказывающих экстренную и неотложную помощь, он должен быть доступен в любое время суток. Также важно, чтобы препарат был включен в рекомендации, создаваемые общественными организациями специалистов, в стандарты оказания медицинской помощи по программе государственных гарантий, во внутриболь-

нические протоколы оказания экстренной и неотложной помощи пациентам, получающим антикоагулянты, а также в формуляры лекарственных препаратов ЛПУ, где он будет храниться и использоваться. Дежурный персонал больницы должен знать, где хранится препарат, иметь возможность доступа к нему, знать в каком случае и как он применяется.

В каждом ЛПУ, оказывающем экстренную и неотложную медицинскую помощь, должен быть разработан, доведен до сведения персонала и быть доступен в любое время суток внутрибольничный протокол оказания экстренной и неотложной помощи пациентам, получающим ПОАК [26]. В него в обязательном порядке должен быть включен раздел, отражающий специфику медицинской помощи пациентам, получающим ПОАК, в том числе информация о применении специфических антагонистов и других возможных методах нейтрализации их эффекта.

Во втором разделе данного согласительного документа приведена информация о порядке оказания медицинской помощи пациентам, получающим ПОАК, которая рекомендуется для включения во внутрибольничные протоколы экстренной и неотложной помощи пациентам. Данный порядок также должен быть дополнен информацией, отражающей локальную специфику оказания медицинской помощи в ЛПУ. Данный документ должен отражать особенности работы различных отделений конкретного стационара, распределение обязанностей персонала в случае необходимости оказания помощи такому пациенту и информацию о месте хранения применяемых препаратов.

ПОРЯДОК ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ ВО ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Область применения

Предлагаемый порядок определяет специфику оказания экстренной и неотложной помощи пациентам, получающим терапию ПОАК- прямым ингибитором тромбина дабигатрана этексилатом и прямыми ингибиторами Ха фактора аписабаном и ривароксабаном. Данные рекомендации распространяются на следующие клинические ситуации:

- необходимость выполнения пациенту, получающему ПОАК, экстренной операции, травматичной процедуры или иного вмешательства, связанного с повышенным риском кровотечения;
- тяжелые жизнеугрожающие наружные или внутренние кровотечения (спонтанные или вызванные травмой, ранением или иными известными причинами) у пациентов, получающих ПОАК;
- подозрение на передозировку ПОАК.

1. Выполнение экстренных вмешательств и процедур у пациентов, получающих терапию ПОАК

При необходимости выполнения экстренного оперативного вмешательства или процедур, ассоциированных с высоким риском кровотечений, пациенту,

получающему терапию ПОАК, врач должен руководствоваться определенными положениями.

1.1. Специфика сбора анамнеза

- Следует уточнить сопутствующую патологию и принимаемые препараты, которые могут определять риски кровотечений у данного пациента. Особое внимание обратить на наличие хронической болезни почек, при которой может замедляться выведение ПОАК из организма.
- Следует выяснить время последнего приема ПОАК и дозу препарата.

1.2. Специфика лабораторного исследования

- Обязательной составляющей является оценка функции почек с помощью клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Данное требование обусловлено тем, что каждый из ПОАК в той или иной степени имеет почечный путь выведения.
- Необходимо выполнить скрининговые лабораторные тесты для ориентировочной оценки остаточного антикоагулянтного эффекта ПОАК. Выполнение данных тестов во многом определяется возможностями лаборатории конкретного ЛПУ.
- Для интерпретации результатов лабораторного исследования системы гемостаза у пациента, получающего ПОАК, необходимо знать время приема последней дозы препарата.

У пациентов, получающих дабигатрана этексилат, качественная оценка антикоагулянтного эффекта дабигатрана может быть выполнена на основании оценки АЧТВ и ТВ, более точную количественную оценку может дать оценка ЭВС и рТВ (в случае возможности их определения).

При интерпретации результатов оценки системы гемостаза следует принимать во внимание следующее:

- значения АЧТВ в 2 или более раза превышающие верхнюю границу нормы через 12 часов после приема последней дозы, могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечения; нормальные значения АЧТВ с высокой степенью вероятности свидетельствуют в пользу отсутствия значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана [7, 8].
- ТВ является показателем наиболее чувствительным к присутствию дабигатрана в плазме крови; увеличение показателя не позволяет сделать вывод о повышенном риске кровотечений у данного пациента, однако нормальные значения ТВ позволяют исключить присутствие дабигатрана в плазме крови [7, 8].
- значения ЭВС в 3 и более раз превышающие верхнюю границу нормы через 12 часов после приема последней дозы, могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечений; нормальные значения ЭВС свидетельствуют в пользу отсутствия значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана;
- значения рТВ, составляющие 65 с. и более, могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечений.

У пациентов, получающих ривароксабан или аписабан рекомендуется определение протромбинового времени и % протромбина по Квику. При интерпретации результатов следует учитывать, что нормальные значения не исключают наличия антикоагулянтного эффекта. При доступности рекомендуется определение

анти-Ха активности плазмы крови с расчетом концентрации препарата в крови.

1.3. Тактика выполнения экстренных хирургических вмешательств или процедур, у пациентов, получающих терапию ПОАК

Если известно, что последняя доза ПОАК была принята в пределах 2-4 часов до вмешательства, пациенту следует дать активированный уголь для того, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание препарата, находящегося в желудочно-кишечном тракте. Исключением может быть выполнение вмешательств, ассоциированных с низким риском кровотечений [12]. Прием активированного угля не рекомендуется при необходимости выполнения экстренных операций/процедур при патологии желудка, поскольку наличие активированного угля в желудке может затруднить визуализацию слизистой.

В случае необходимости выполнения неотложного хирургического вмешательства, тактика врача зависит от ответа на два вопроса: находится ли пациент в состоянии гипокоагуляции и может ли данная процедура быть отложена во времени без негативного влияния на исход лечения пациента. Если имеется подозрения или убедительные данные, что пациент принял ПОАК, а операция/процедура является экстренной и отсроченное выполнение окажет негативное влияние на исходы лечения пациента, то дальнейшая тактика зависит от того какой препарат получал пациент.

Если необходимая процедура/хирургическое вмешательство ассоциированы с высоким риском кровотечений, перед выполнением процедуры следует принять меры, направленные на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта ПОАК. Перед выполнением экстренного вмешательства/процедуры пациенту, получавшему дабигатран, следует ввести препарат идаруцизумаб - специфический антагонист дабигатрана. Доза препарата (5 гр. внутривенно в виде двух быстрых инфузий по 50 мл с интервалом не более 15 минут) является стандартной, она не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана, а также от степени изменения лабораторных показателей.

Если в данном ЛПУ отсутствует идаруцизумаб, врач должен взвесить риски отсроченного выполнения хирургического вмешательства против рисков кровотечений во время операции/процедуры у пациента в состоянии гипокоагуляции. Если риски, связанные с отсроченным выполнением процедуры, превышают риски кровотечений во время вмешательства, оперативное вмешательство/процедура должны быть выполнены незамедлительно. При этом медицинский персонал должен быть готов к остановке кровотечения и лечению кровопотери, т.е. в наличии должен быть запас компонентов крови для восполнения кровопотери в объеме ОЦК.

В случае, если у пациента, получающего ингибитор Ха фактора, возникает необходимость в выполнении экстренного хирургического вмешательства/процедуры и ее выполнение в отсроченном периоде может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами, врач должен взвесить риски отсроченного выполнения хирургического вмешательства против рисков кровотечений. Если риски, связанные с отсроченным выпол-

нением процедуры, превышают риски кровотечений во время вмешательства на фоне гипокоагуляции, оперативное вмешательство/процедура должны быть выполнены незамедлительно. При этом персонал должен быть готовым к лечению кровопотери, т.е. в наличии должен быть запас компонентов крови для восполнения кровопотери в объеме ОЦК.

В качестве возможного средства для восстановления коагуляционного потенциала у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора, а также у пациентов, получавших дабигатран (в случае отсутствия в ЛПУ специфического антагониста), могут быть рассмотрены нКПК, аКПК или rVII-a. Вместе с тем, следует принимать во внимание, что клинические данные, доказывающие их эффективность и безопасность при применении с данной целью, ограничены [6, 7, 27].

Также следует принимать во внимание потенциально возможное повышение риска артериальных и венозных тромбозов после применения концентратов протромбинового комплекса [20]. В случае же принятия решения о назначении препаратов данной группы в указанных клинических ситуациях рекомендуется соблюдать осторожность, в особенности у пациентов с потенциально высоким риском тромбозов.

Если необходимая процедура/вмешательство ассоциированы с низким риском кровотечений, выполнения мероприятий, направленных на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта ПОАК (см. выше) перед началом процедуры/вмешательства, не требуется. Однако они должны быть выполнены в случае развития у пациента тяжелого кровотечения. Если необходимая процедура/вмешательство ассоциированы с умеренным риском кровотечения, необходимость выполнения мероприятий, направленных на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта ПОАК должна быть рассмотрена в индивидуальном порядке (см. табл. 3).

1.4. Возобновление антикоагулянтной терапии после оперативного вмешательства или процедуры

После выполнения хирургического вмешательства/процедуры у пациента крайне важно своевременно возобновить антикоагулянтную терапию. В случае отсутствия у пациента противопоказаний и клинических факторов, требующих задержки в возобновлении антикоагулянтной терапии, первая доза ПОАК может быть принята пациентом после достижения адекватного послеоперационного гемостаза. У пациентов, которым перед выполнением процедуры/вмешательства было выполнено введение идаруцизумаба, прием дабигатрана может быть возобновлен через 24 часа после инфузии препарата (при условии достижения адекватного послеоперационного гемостаза) [27, 28]. Крайне важно знать, что неоправданная задержка возобновления антикоагулянтной терапии подвергает пациента риску развития тромботических событий, обусловленных основным заболеванием, определяющим показания к тромбопрофилактике. Конкретное время возобновления антикоагулянтной терапии определяется соотношением тромбоэмболических и геморрагических рисков у пациента и данное решение должно приниматься мультидисциплинарной бригадой спе-

циалистов. Совокупность мероприятий, связанных с выполнением экстренных вмешательств и процедур у пациентов, получающих терапию ПОАК, также в сокращенном виде представлена в табл. 3.

2. Кровотечения у пациентов, получающих терапию ПОАК

В случае кровотечений у пациентов, получающих ПОАК [6, 7, 27, 29], следует руководствоваться следующими правилами.

2.1. Специфика сбора анамнеза

- Следует уточнить сопутствующую патологию и принимаемые препараты, которые могут определять риски кровотечений.
- Следует выяснить время последнего приема ПОАК и дозу препарата.

2.2. В рамках обследования пациента:

- обязательным этапом является оценка функции почек с помощью клиренса креатинина;

Таблица 3.

Тактика при экстренных и срочных хирургических вмешательствах/процедурах у пациентов, получающих ПОАК [7, 12]

Шаг 1. Сбор анамнеза		
<ul style="list-style-type: none"> • Уточнение сопутствующей патологии и принимаемых препаратов, определяющих риски кровотечений. • Антикоагулянт, принимаемый пациентом, доза препарата, время приема последней дозы 		
Шаг 2. Специфика обследования пациента		
<ul style="list-style-type: none"> • Клиренс креатинина (расчет по Кокрофту-Голту). • Коагулограмма (в зависимости от возможностей лаборатории)[§]. 		
Шаг 3. На основании информации, полученной на этапе 1 и 2, дать ответ на вопрос: «Находится ли пациент в состоянии гипокоагуляции?»		
<ul style="list-style-type: none"> • Если есть убедительные доказательства, что пациент не находится в состоянии гипокоагуляции - можно выполнять вмешательство. • Если пациент находится в состоянии гипокоагуляции или отсутствуют убедительные доказательства обратного - смотри шаг 4. 		
Шаг 4. Ответить на вопрос: «Можно ли отложить данную процедуру/вмешательство во времени без негативного влияния на исход лечения пациента?»		
<ul style="list-style-type: none"> • Если ответ «да» - рассмотреть возможность выполнения вмешательства после прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК (см. табл. 1). • Если ответ «нет» - смотри шаг 5. 		
Шаг 5. Мероприятия, направленные на профилактику/снижение риска периоперационных кровотечений		
Низкий риск кровотечения	Умеренный риск кровотечения	Высокий риск кровотечения
<ul style="list-style-type: none"> • Временная отмена антикоагулянта. • Активированный уголь 30-50 гр.[#] • Общие мероприятия, направленные на минимизацию кровопотери. 	<ul style="list-style-type: none"> • Временная отмена антикоагулянта. • Активированный уголь - 30-50 гр.[#] • Общие мероприятия, направленные на минимизацию кровопотери. • Меры направленные на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта - либо перед выполнением процедуры/вмешательства, либо только в случае развития тяжелого кровотечения (необходимость нейтрализации антикоагулянтного эффекта перед вмешательством определяется в индивидуальном порядке)[®]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Временная отмена антикоагулянта. • Активированный уголь - 30-50 гр.[#] • Общие мероприятия, направленные на минимизацию кровопотери. • Перед выполнением процедуры/вмешательства - меры направленные на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта[®].
Дозировки препаратов, применяемых для нейтрализации антикоагулянтного эффекта:		
<ul style="list-style-type: none"> • идаруцизумаб (2 флакона по 2,5 г/50 мл) в виде двух внутривенных последовательных болюсных введений или инфузий длительностью не более 5-10 минут каждая, • нКПК (неактивированный концентрат протромбинового комплекса) - начальная доза 50 МЕ/кг, возможно последующее введение дозы 25 МЕ/кг, • аКПК (активированный концентрат протромбинового комплекса) - 50 ЕД/кг (максимальная доза - 200 ЕД/кг в сутки), • rVIIa (рекомбинантный фактор VIIa) - 90 мкг/кг. 		

здесь и далее, [§] - для дабигатрана - активированное частичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания, тромбиновое время, тромбиновое время в разведении, для ингибиторов Ха фактора - протромбиновое время, протромбин по Квику (%), анти Ха активность плазмы, [#] - если последняя доза препарата принята 2-4 часа назад, [®] - у пациентов, получавших дабигатран - введение идаруцизумаба или нКПК, аКПК, rVIIa (в случае недоступности идаруцизумаба), у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора - нКПК, аКПК, rVIIa (применение нКПК, аКПК, rVIIa с осторожностью, в особенности у пациентов с высоким риском тромбозов, данные по эффективности и безопасности применения у пациентов, получавших ПОАК, ограничены).

- принципы лабораторной оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК представлены в разделе 1.2;
- важным этапом, определяющим действия врача, является оценка тяжести кровотечения, которая должна осуществляться с учетом клинического статуса пациента и локализации кровотечения.

2.3. Тактика медицинской помощи пациентам с кровотечениями, возникшими на фоне лечения ПОАК

Определяется степенью тяжести кровотечения, а также конкретным антикоагулянтом. К тяжелым (большим) относят кровотечения, которые отвечают хотя бы одному из следующих критериев:

- снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более, или необходимость переливания как минимум 2 единиц эритроцитарной массы;
- является жизнеугрожающим или неконтролируемым;
- критическая локализация (к данной категории кровотечений относятся внутримозговые, спинномозговые, внутриглазные кровотечения, тампонада сердца, гемоторакс, кровотечения в брюшную полость и забрюшинное пространство, кровотечение в дыхательные пути (включая задние носовые кровотечения), внутримышечные и внутрисуставные кровотечения).

К малым относят кровотечения, остановка которых не требует госпитализации, выполнения каких-либо хирургических вмешательств, процедур или гемотрансфузии. Кровотечения, которые для остановки требуют госпитализации, выполнения каких-либо процедур или вмешательств, либо гемотрансфузии, но не отвечают критериям тяжелого (большого кровотечения) относят к категории среднетяжелых или небольших клинически значимых кровотечений [30, 31].

В случае малых кровотечений, медицинская помощь должна включать в себя:

- механическую компрессию;
- отсроченный прием препарата или пропуск очередной дозы, либо временный перерыв в приеме антикоагулянта;
- коррекцию модифицируемых факторов риска кровотечений (в частности, необходимо нормализовать артериальное давление и оценить обоснованность назначения, корректность применения и возможность, по крайней мере, временной отмены препаратов, которые могут потенциально повышать риск кровотечения).

При среднетяжелых и тяжелых кровотечениях мероприятия, которые проводятся в случае малых кровотечений, в зависимости от клинической ситуации, также дополняются следующими:

- для восстановления ОЦК и клеточного дефицита используют инфузии плазмозаменителей, переливание свежезамороженной плазмы (СЗП), эритроцитарной взвеси, концентрата тромбоцитов;
- если последняя доза ПОАК была принята в пределах 2-4 часов до обращения за медицинской помощью, рекомендуется прием внутрь активированного угля в стандартной дозе 30-50 г [7, 12];
- поддержание адекватного диуреза является важной составляющей медицинской помощи пациентам с кровотечениями на фоне приема ПОАК, поскольку все

препараты данной группы имеют в той или иной степени почечный пути выведения;

- симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений;
- эндоскопический (в случае желудочно-кишечных кровотечений) или хирургический гемостаз.

Сроки выполнения оперативного вмешательства, необходимого для окончательной остановки кровотечения, зависят от локализации источника и интенсивности кровотечения, а также от степени риска дополнительной кровопотери во время операции. При явных признаках гипокоагуляции хирург должен ответить на вопрос: «Может ли вмешательство, необходимое для достижения гемостаза, вызвать усиление кровотечения или неуправляемое кровотечение?». Если нет - можно выполнять вмешательство.

Примерами таких вмешательств, выполнение которых возможно даже на фоне гипокоагуляции, являются: эндоскопический гемостаз, тугая тампонада мягких тканей, дополнительные швы на рану. Наружный или эндоскопический гемостаз осуществляют до или одновременно с консервативным лечением. Если же вмешательство, необходимое для достижения гемостаза, может вызвать усиление кровотечения или неуправляемое кровотечение, то нужно решить, можно ли с помощью гемостатических средств устранить действие антикоагулянтов и можно ли отложить выполнение хирургического вмешательства до момента восстановления нормокоагуляции. Если операцию отложить нельзя, то ее выполняют в объеме, минимально достаточном для временной остановки кровотечения, одновременно с гемостатической терапией, а дальнейшие этапы - окончательный гемостаз и его контроль - после восстановления системы гемостаза заместительной терапией. В остальных случаях - показания к хирургическим методам достижения гемостаза определяют на основании динамического наблюдения за пациентом по мере устранения нарушений свертывающей системы крови.

В случае жизнеугрожающих, неконтролируемых кровотечениях, а также при кровотечениях критической локализации помимо общих мероприятий, перечисленных для легких и средней тяжести/тяжелых кровотечений, используются следующие подходы:

- пациентам, получавшим дабигатран, следует ввести идаруцизумаб (правила использования препарата представлены в разделе 1.3. настоящего документа); в случае недоступности идаруцизумаба следует рассмотреть возможность применения нКПК, аКПК, rVIIa, а также транексамовой кислоты; с целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта, обусловленного приемом дабигатрана, также возможно использование гемодиализа [7];
- у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора, можно рассмотреть использование концентратов протромбинового комплекса (нКПК, аКПК), рекомбинантного активированного фактора свертывания VII-a, а также транексамовой кислоты.

Следует принимать во внимание ограниченность клинических данных по эффективности и безопасности применения нКПК, аКПК, rVIIa, а также транек-

самовой кислоты у пациентов, получающих ПОАК, а также потенциально возможное повышение риска артериальных и венозных тромбозов после применения концентратов протромбинового комплекса [20]. В случае же принятия решения о назначении препаратов данной группы в указанных клинических ситуациях рекомендуется соблюдать осторожность, в особенности у пациентов с потенциально высоким риском тромбозов.

2.4. Возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения

Своевременное возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения является важнейшим условием предотвращения тромбоэмболических событий. Антикоагулянтная терапия должна быть возобновлена после остановки кровотечения. Прием дабигатрана после введения идаруцизумаба может быть возобновлен через 24 часа [27, 28]. Крайне важно знать, что неоправданная задержка возобновления антикоагулянтной терапии подвергает пациента риску развития тромботических событий, обусловленных основным заболеванием. Следует принимать во внимание, что после некоторых видов кровотечений (например, после внутричерепных кровотечений)

рекомендуется более длительный перерыв в терапии антикоагулянтами. Конкретное время возобновления антикоагулянтной терапии определяется соотношением тромбоэмболических и геморрагических рисков у пациента и данное решение должно приниматься мультидисциплинарной бригадой специалистов. Совокупность мероприятий медицинской помощи пациентам с кровотечениями на фоне терапии ПОАК представлена в табл. 4.

3. Передозировка ПОАК

ПОАК назначаются в стандартной дозе, поэтому передозировка возможна только в случае случайного или сознательного приема избыточной дозы препарата. В том случае, если известно, что пациент принял избыточную дозу ПОАК, рекомендуется временное прекращение терапии ПОАК. В случае, если с момента приема последней дозы ПОАК прошло менее 2-4 часов, пациенту следует дать активированный уголь в стандартной дозе 30-50 гр. для того, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание препарата, находящегося в желудочно-кишечном тракте [7, 12].

Дальнейшая тактика определяется тем, развилось ли у данного пациента кровотечение или нет. В том случае, если у пациента возникло кровотечение, дей-

Таблица 4.

Тактика при кровотечениях у пациентов, получающих ПОАК [7, 12, 32]

Шаг 1. Сбор анамнеза		
<ul style="list-style-type: none"> Уточнение сопутствующей патологии и принимаемых препаратов, определяющих риски кровотечений. Антикоагулянт, принимаемый пациентом, доза препарата, время приема последней дозы. 		
Шаг 2. Специфика обследования пациента		
<ul style="list-style-type: none"> Клиренс креатинина (расчет по Кокрофту-Голту). Коагулограмма (в зависимости от возможностей лаборатории)[§]. Оценка тяжести кровотечения с учетом статуса пациента, лабораторных показателей и локализации кровотечения. 		
Шаг 3. Мероприятия, направленные на остановку кровотечения		
Легкое кровотечение	Кровотечение среднетяжелое или тяжелое	Неконтролируемое, жизнеугрожающее кровотечение или кровотечение критической локализации
<ul style="list-style-type: none"> Задержка приема или пропуск очередной дозы ПОАК или временная отмена. Обеспечение местного гемостаза. Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений. 	<ul style="list-style-type: none"> Временная отмена ПОАК. Активированный уголь - 30-50 гр.[#] Обеспечение местного гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости и возможности). Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений. Обеспечение адекватного диуреза. Плазмозаменители, свежезамороженная плазма, эритроцитная взвесь. Аппаратная реинфузия аутологических эритроцитов. Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$). Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений. 	<ul style="list-style-type: none"> Временная отмена ПОАК. Активированный уголь - 30-50 гр.[#] Обеспечение местного гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости и возможности). Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений. Обеспечение адекватного диуреза. Плазмозаменители, свежезамороженная плазма, эритроцитная взвесь (при необходимости). Аппаратная реинфузия аутологических эритроцитов. Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$). Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений. Меры направленные на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта^{&}.
Дозировки препаратов, применяемых для нейтрализации антикоагулянтного эффекта - см. табл. 3.		

ствия врача должны осуществляться в соответствии с пунктом 2 настоящего руководства. В случае, если известно, что пациент принял избыточную дозу препарата, но у него отсутствуют признаки кровотечения, действия медицинского персонала включают наблюдение с целью ранней диагностики внутреннего или наружного кровотечения и лабораторный мониторинг с целью оценки функции почек (клиренс креатинина) и антикоагулянтного эффекта. Принципы лабораторной оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК представлены в пункте 1.2.

Принципиально важно, что наличие лабораторных признаков избыточного антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих дабигатран, при отсутствии тяжелого наружного или внутреннего кровотечения не является показанием для использования идаруцизумаба. У пациентов с анамнестическими данными о передозировке препарата и наличием лабораторных признаков антикоагулянтного эффекта основным подходом к ведению больного является мониторинг состояния с целью своевременного выявления признаков наружного или внутреннего кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян ГМ. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови - патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению. // Гематология и трансфузиология. 2012;57: 7-21.
2. Шляхто ЕВ, Ежов, А.В., Зенин, С.А. с соавторами. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра Gloria AF. // Российский кардиологический журнал. 2017;149: 21-17, <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-138-142>.
3. Напалков ДА, Соколова, А.А. Новые пероральные антикоагулянты: безопасность в фокусе внимания. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10: 444-7.
4. Федеральный закон 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», редакция от 05.12.2017.- Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/12191967/>, свободный.
5. Данковцева ЕН, Зотова, И.В., Затейщиков, Д.А. Лабораторный контроль эффективности и безопасности антикоагулянтов. // Кардиология. 2014;54:88-96, <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.5.88-96>.
6. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. // Circulation. 2017;135: e604-e33, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. // Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2015;17: 1467-507, <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>.
8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®. РУ: 75/110 мг ЛСР-007065/09; 150 мг ЛП-000872 [электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств.- Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4c9b50d6-b4e8-40d4-8d9b-bd386b1a6578&t=a1b2bbf5-3268-4ad0-bef6-d99c5b3a7ce5, свободный.
9. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. // Therapeutic drug monitoring. 2010;32: 673-9, <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181f2f264>.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг. РУ: ЛП-001457 [электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств.- Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a80355f3-299b-4ff2-ac03-2ba27235c453&t=2ef1f9df-fc92-41fe-993a-47b97c4e24bb, свободный.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эликвис® 5 мг РУ: ЛП-00007 [электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств.- Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de6b807f-2bf4-4fb2-b083-6b77e859f090&t=acc8a6fa-ed88-4d26-ad51-b90518d9c802, свободный.
12. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker, S., Exadaktylos, et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. // British Journal of Anaesthesia. 2017, 120 (4): 645-656, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082>.
13. Mar PL, Familtsev D, Ezekowitz MD, et al. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. // International journal of cardiology. 2016;202: 578-85, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.035>.
14. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. // Heart Rhythm. 2017;14: e275-e444, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.
15. Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. // Journal of thrombosis and thrombolysis. 2015;39: 395-402, <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1167-9>.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октаплекс® РУ: ЛП-004107 [электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств.- Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=833c2236-4b69-42b5-8f50-80dd17a45cd4&t=0d68a22e-e504-4513-bd4b-3e334c72c143, свободный.
17. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Протромплекс 600® РУ: ЛСР-010486/08 [электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств.- Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

- Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3b09c8c-c58b-48ff-8d6f-215172b8614a&t=643c2233-5d38-4544-ba84-c82ad800c437, свободный.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фейба® РУ: П № 013644/01 [электронный ресурс]//Государственный реестр лекарственных средств.-Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe62cca0-cc11-4de1-a1dc-597127fe2ce9&t=f2a63ca8-e541-4fbd-b86e-1354119d3b28, свободный.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НовоСэвен® РУ: П № 012454/01 [электронный ресурс]//Государственный реестр лекарственных средств.-Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e841c622-fbd4-4afe-8b0a-2cf6e0fb3f47&t=91374f3a-97a4-4adb-8983-4aa05b132a46, свободный.
20. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition.// *Critical Care*. 2016;20: 100, <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>.
21. 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.// *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113: 943-51, <https://doi.org/10.1160/th14-12-1080>.
22. 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: 680-90, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60732-2).
23. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, et al. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects.// *The American journal of medicine*. 129: S64-S72, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>.
24. Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study.// *Clinical pharmacokinetics*. 2017;56: 41-54, <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0417-0>.
25. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis.// *The New England journal of medicine*. 2017;377: 431-41, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
26. Замятин М.Н. Стойко Ю.М., Жибурт Е.Б., с соавторами Особенности оказания неотложной медицинской помощи пациентам, длительно принимающим антикоагулянты.// *Клиническая патофизиология*. 2017;23: 88-93.
27. Ageno W, Büller HR, Falanga A, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper.// *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116: 1003-10, <https://doi.org/10.1160/TH16-05-0363>.
28. Levy JH. Discontinuation and management of direct-acting anticoagulants for emergency procedures.// *The American journal of emergency medicine*. 2016;34: 14-8, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.048>.
29. Ревиншвили АШ, с соавторами. «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» Глава 4 [Электронный ресурс]//«Клинические Рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств» Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА), 2017.-Режим доступа: https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf, свободный.
30. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 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.// *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70: 3042-67, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085>.
31. Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, et al. Management of elective surgery and emergent bleeding with direct oral anticoagulants.// *Current cardiology reports*. 2017;19: 124, <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0930-2>.
32. Жибурт ЕБ. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии.// *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова*. 2013; 8: 71-7.

PC-RU-100054, 08.18

Репринт подготовлен при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.

Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingenheim.ru

Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм»

Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, с. 3

Тел.: +7 495 544 50 44

Электронная почта: PV_local_Russia@boehringer-ingenheim.com

