

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИДАРУЦИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ

Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х.-Б., Вышлова А.И., Клычникова Е.В., Петриков С.С.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Резюме

Дабигатрана этексилат (ДЭ) — прямой ингибитор тромбина, который показал эффективность и безопасность в отношении предотвращения тромботических событий в целом ряде исследований. В настоящее время с целью незамедлительной инактивации вызванного ДЭ эффекта применяют идаруцизумаб, являющийся моноклональным антителом и антагонистом ДЭ.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности применения идаруцизумаба у пациентов, принимающих ДЭ.

Материал и методы. 6 пациентов (2 мужчин, 4 женщин) в возрасте от 61 и до 86 лет (средний возраст $72,8 \pm 10,6$ года), получающих ДЭ, у которых возникла необходимость применения идаруцизумаба с целью возможности выполнения системной тромболитической терапии (сТЛТ) или хирургического вмешательства.

Результаты. Ни у одного пациента применение идаруцизумаба не сопровождалось снижением уровня тромбинового времени менее 11 с, что могло бы указывать на явление гиперкоагуляции. До инактивации дабигатрана этексилата тромбиновое время было достоверно выше ($p < 0,05$), чем после введения препарата. Статистически значимых различий в концентрации D-димера до и после введения идаруцизумаба не выявлено, что указывает на отсутствие прокоагулянтных свойств данного препарата. Ни у одного пациента в течение всего периода госпитализации не развилось клинически значимых артериальных и/или венозных тромботических событий, таких как повторный ишемический инсульт (ИИ), инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии.

Заключение. Применение идаруцизумаба позволяет проводить системную тромболитическую терапию и экстренное оперативное лечение у пациентов, принимающих ДЭ. Идаруцизумаб быстро и безопасно нивелирует оказываемый ДЭ антикоагулянтный эффект и не обладает протромботическим действием.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения; реперфузионная терапия; дабигатрана этексилат; идаруцизумаб.

Для цитирования: Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х.-Б., Вышлова А.И., Клычникова Е.В., Петриков С.С. Клинический опыт использования идаруцизумаба у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих дабигатрана этексилат. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(1):54–61. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-54-61

Для корреспонденции: Ахматханова Л.Х.-Б., e-mail: liana.akhmatkhanova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Рамазанов Г.Р., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Ковалева Э.А., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Ахматханова Л.Х.-Б., <https://orcid.org/0000-0001-8096-5029>; e-mail: liana.akhmatkhanova@mail.ru

Вышлова А.И., <https://orcid.org/0000-0002-7444-3117>; e-mail: klychnikova.anna@mail.ru

Клычникова Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>; e-mail: klychnikovaev@sklif.mos.ru

Петриков С.С., <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

CLINICAL EXPERIENCE WITH IDARUCIZUMAB IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION TAKING DABIGATRAN ETEXILATE

Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Vyshlova A.I., Klychnikova E.V., Petrikov S.S.

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

Abstract

Dabigatran etexilate (DE) is a direct thrombin inhibitor that has been shown to be effective and safe in preventing thrombotic events in a number of studies. Currently idarucizumab, which is a monoclonal antibody and a DE antagonist, is used to immediately inactivate the DE-induced effect.

Objective. Evaluation of the efficiency and safety of idarucizumab in patients receiving DE.

Material and methods. 6 patients (2 men, 4 women) aged 61 to 86 years (mean age 72.8 ± 10.6 years) receiving DE, who are expected to use idarucizumab in achieving the goal of sTLT or surgery.

Results. In none of the patients the use of idarucizumab was accompanied by a decrease in thrombin time of less than 11 seconds which could indicate a hypercoagulable phenomenon. Before inactivation of dabigatran etexilate thrombin time was significantly higher ($p < 0.05$) than after the administration of the drug. There were no statistically significant differences in the concentration of D-dimer before and after the administration of idarucizumab which indicates

the absence of procoagulant properties of this drug. None of the patients developed clinically significant arterial and/or venous thrombotic events such as recurrent IS, myocardial infarction, deep vein thrombosis of the lower extremities and pulmonary embolism, during the entire period of hospitalization.

Conclusion. The use of idarucizumab is allowed for systemic thrombolytic therapy and emergency surgical treatment in patients taking DE. Idarucizumab quickly and safely neutralizes the anticoagulant effect of DE and doesn't have a prothrombotic activity.

Key words: acute cerebrovascular accident, reperfusion therapy, dabigatran etexilate, idarucizumab.

For citation: Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Vyshlova A.I., Klychnikova E.V., Petrikov S.S. Clinical experience with idarucizumab in patients with atrial fibrillation taking dabigatran etexilate. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(1):54–61. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-54-61

For correspondence: Akhmatkhanova Liana Kh.-B., e-mail: liana.akhmatkhanova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ramazanov G.R., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Kovaleva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Akhmatkhanova L.Kh.-B., <https://orcid.org/0000-0001-8096-5029>; e-mail: liana.akhmatkhanova@mail.ru

Vyshlova A.I., <https://orcid.org/0000-0002-7444-3117>; e-mail: klychnikova.anna@mail.ru

Klychnikova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>; e-mail: klychnikovaev@sklif.mos.ru

Petrikov S.S., <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Received 14.06.2022

Accepted 10.10.2022

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ГТ — геморрагическая трансформация; ДЭ — дабигатрана этексилат; ИИ — ишемический инсульт; КТ — компьютерная томография; МНО — международное нормализованное отношение; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; ПТ — протромбин по Квику; сТЛТ — системная тромболитическая терапия; ФГ — фибриноген по Клауссу; ШКГ — шкала комы Глазго; СНА(2)DS(2)-VASc — шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий; HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта национальных институтов США).

Введение. Дабигатрана этексилат (ДЭ) — прямой ингибитор тромбина, который показал эффективность и безопасность в отношении предотвращения тромботических событий в целом ряде исследований [1–4]. Тем не менее у 1,1–2,2% больных, принимающих с целью вторичной профилактики инсульта прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), развиваются ишемические инсульты (ИИ) [5–8]. В данной ситуации применение ПОАК может ограничивать выполнение системной тромболитической терапии (сТЛТ), являющейся одним из основных методов лечения пациентов с ишемическим инсультом [9]. Более того, у больных, принимающих ПОАК, могут возникать urgentные хирургические состояния, требующие незамедлительного оперативного вмешательства. Кроме того, применение ПОАК увеличивает риск внутричерепных кровотечений, который

в среднем составляет 0,25–1,1% в год [10–12]. Все перечисленные выше состояния могут потребовать незамедлительной инактивации антикоагулянтного эффекта.

В настоящее время с целью незамедлительной инактивации вызванного ДЭ эффекта применяют идаруцизумаб, являющийся моноклональным антителом и антагонистом ДЭ [13]. В исследовании RE-VERSE AD было показано, что применение идаруцизумаба приводит к быстрому и устойчивому нивелированию антикоагулянтного эффекта, вызываемого ДЭ [13–15]. Следует отметить, что несмотря на то что идаруцизумаб инактивирует антикоагулянтный эффект ДЭ, это не приводит к гиперкоагуляции, что было показано на здоровых добровольцах [16]. Однако в настоящее время завершённые исследования, посвященные изучению возможного прокоагулянтного эффекта идаруцизумаба у пациентов с неотложными состояниями, отсутствуют.

Целью наблюдательного исследования явилась оценка прокоагулянтного эффекта идаруцизумаба у пациентов, принимающих ДЭ.

Материал и методы. В данном исследовании представлен анализ клинических, лабораторных и функциональных исходов 6 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), которым с целью нейтрализации антикоагулянтного действия ДЭ под строгим мониторингом показателей коагулограммы вводили его специфический антагонист — идаруцизумаб (табл. 1). Всем пациентам определяли показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику (ПТ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Клауссу (ФГ) и D-димер. Исследования

состояния системы гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре ACLTop 700 (Instrumentation Laboratory) с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory. Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Advia 2120i, Siemens.

С июля 2020 по май 2022 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского идаруцизумаб применен у 6 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших с целью профилактики ишемического инсульта (ИИ) и/или системной эмболии ДЭ. У трех больных на фоне применения ДЭ развился ИИ, что потребовало выполнения сТЛТ, у 1-й пациентки — острая хирургическая патология — ущемление паховой грыжи, еще одна пациентка в результате падения получила перелом левой плечевой кости, и у 1-го больного на фоне приема ДЭ случилось внутримозговое кровоизлияние.

С целью определения возможного прокоагулянтного действия идаруцизумаба мы оценивали такие лабораторные показатели, как D-димер, тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активность протромбина и уровень фибриногена, а также количество тромбоцитов (табл. 2). Тромбиновое время определяли сразу после введения идаруцизумаба, а остальные показатели — спустя 15 мин. Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 10.0.

Результаты

Ни у одного из шести больных применение идаруцизумаба не сопровождалось снижением уровня тромбинового времени менее 11 с, что могло бы указывать на явление гиперкоагуляции.

До инактивации дабигатрана этексилата тромбиновое время было достоверно выше ($p < 0,05$), чем после введения препарата (рис. 1).

Статистически значимых различий в концентрации D-димера, маркера тромбообразования, до и после введения идаруцизумаба не выявлено, что указывает на отсутствие прокоагулянтных свойств данного препарата (рис. 2). Таким образом, идаруцизумаб не влиял на образование эндогенного тромбина. Другие показатели гемостаза до и после введения идаруцизумаба также не различались. Таким образом, лабораторных признаков активации системы коагуляции на фоне применения идаруцизумаба в представленных клинических наблюдениях не зарегистрировано.

У 3 пациентов с ИИ, поступивших в 4,5-часовом «терапевтическом окне», по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга и КТ-ангиографии выявлена тромботическая окклюзия средней мозговой артерии (СМА). При поступлении пациенты в ясном сознании (шкала комы Глазго (ШКТ) 15 баллов), средний балл по National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) составил $9,3 \pm 3,1$ (min 6, max 12). Все больные регулярно принимали ДЭ в дозе 110 или 150 мг 2 раза в сутки в связи с постоянной формой фибрилляции предсердий. В коагулогическом анализе у обследованных было повышено тромбиновое время (табл. 2).

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Пациенты, $n = 6$
Средний возраст, лет	$72,8 \pm 10,6$ (min 61, max 86)
Пол, n (%)	
– мужской	2 (33,3)
– женский	4 (66,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (33,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	0
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (100)
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (100)
Сахарный диабет, n (%)	2 (33,3)
Ожирение, n (%)	2 (33,3)
Онкологическое заболевание, n (%)	2 (33,3)
Продолжительность госпитализации, дни	$18,3 \pm 13,4$
Шкала комы Глазго при поступлении, балл	$14,7 \pm 0,8$ (min 13, max 15)
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS при поступлении, балл	$9,3 \pm 4,6$ (min 5, max 17)
Шкала CHA(2)DS(2)-VASc, балл	$5 \pm 1,4$ (min 3, max 7)
Шкала HAS-BLED, балл	$3 \pm 0,6$ (min 2, max 4)
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле Cockcroft–Голта), мл/мин	$69,2 \pm 27$ (min 39, max 115)

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients

Characteristic	Patients, $n = 6$
Middle age, years	72.8 ± 10.6 (min 61, max 86)
Gender, n (%)	
– men	2 (33.3)
– women	4 (66.7)
Stroke history, n (%)	2 (33.3)
History of myocardial infarction, n (%)	0
Atrial fibrillation, n (%)	6 (100)
Arterial hypertension, n (%)	6 (100)
Diabetes mellitus, n (%)	2 (33.3)
Fatness, n (%)	2 (33.3)
Oncological diseases, n (%)	2 (33.3)
Duration of hospitalization, days	18.3 ± 13.4
The Glasgow Coma Scale, score	14.7 ± 0.8 (min 13, max 15)
The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), score	9.3 ± 4.6 (min 5, max 17)
The CHA(2)DS(2)-VASc score	5 ± 1.4 (min 3, max 7)
The HAS-BLED score	3 ± 0.6 (min 2, max 4)
Creatinine clearance (the Cockcroft and Gault formula) ml/min	69.2 ± 27 (min 39, max 115)

Перед проведением системной тромболитической терапии с целью инактивации антикоагулянтного эффекта ДЭ был использован его специфический антагонист — идаруцизумаб, который вводили внутривенно последовательно два раза по 2,5 мг в течение 10 мин. После окончания введения идаруцизумаба был осуществлен забор венозной крови для определения тромбинового времени, которое во всех случаях снизилось и находилось в пределах нормы (табл. 2).

Реперфузионная терапия проведена трем пациентам, из них двум выполнены сТЛТ и тромбэктомия с полным восстановлением кровотока

Таблица 2

Лабораторные показатели обследованных пациентов (n = 6)

Показатель	До введения идаруцизумаба	После применения идаруцизумаба	Достоверность различий, p
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	197 + 62,1 (min 158, max 300)	205,2 + 81,6 (min 94, max 311)	> 0,05
АЧТВ, с	35,5 + 14,6 (min 21,9, max 58,2)	28,8 + 15,8 (min 20, max 56,7)	> 0,05
Тромбиновое время, с	59,1 $\pm$ 42,4 (min 25,0, max 181)	16,3 $\pm$ 0,8 (min 14,9, max 17,1)	< 0,05
МНО, нмоль/мл	1,33 $\pm$ 0,3 (min 1,12, max 1,93)	1,41 $\pm$ 0,29 (min 1,13, max 1,96)	> 0,05
Концентрация фибриногена, г/л	3,25 + 1,39 (min 2,41, max 5,7)	3,31 + 0,78 (min 2,48, max 4,45)	> 0,05
D-димер, мкг/мл	1,36 + 1,11 (min 0,38, max 4,7)	1,08 + 0,72 (min 0,34, max 2,71)	> 0,05
Концентрация протромбина, %	71,9 + 14,9 (min 47,2, max 87,2)	64,8 + 16,1 (min 46,8, max 84,6)	> 0,05

Table 2

Laboratory parameters of examined patients (n = 6)

Parameter	Before the introduction of idarucizumab	After the introduction of idarucizumab	Validity of differences, p
Platelet count, $\times 10^9/\text{l}$	197 + 62.1 (min 158, max 300)	205.2 + 81.6 (min 94, max 311)	> 0.05
Activated partial thromboplastin time, seconds	35.5 + 14.6 (min 21.9, max 58.2)	28.8 + 15.8 (min 20, max 56.7)	> 0.05
Thrombin time, seconds	59.1 $\pm$ 42.4 (min 25.0, max 181)	16.3 $\pm$ 0.8 (min 14.9, max 17.1)	< 0.05
International normalized ratio, nmol/ml	1.33 $\pm$ 0.3 (min 1.12, max 1.93)	1.41 $\pm$ 0.29 (min 1.13, max 1.96)	> 0.05
Concentration of fibrinogen, g/l	3.25 + 1.39 (min 2.41, max 5.7)	3.31 + 0.78 (min 2.48, max 4.45)	> 0.05
D-dimer, mcg/ml	1.36 + 1.11 (min 0.38, max 4.7)	1.08 + 0.72 (min 0.34, max 2.71)	> 0.05
Prothrombin concentration, %	71.9 + 14.9 (min 47.2, max 87.2)	64.8 + 16.1 (min 46.8, max 84.6)	> 0.05

в инсульт-связанных артериях (mTICI 3), одному больному — только сТЛТ, после которой отмечен значительный регресс неврологического дефицита. В одном случае системную тромболитическую терапию осуществили при помощи неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы, двум пациентам — посредством рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. При контрольной КТ головного мозга ни у одного из трех пациентов не выявлена клинически явная геморрагическая трансформация (ГТ), бессимптомная ГТ через 24 ч верифицирована у одного пациента. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга к 7-м суткам после острого нарушения мозгового кровообращения у всех пациентов выявлены очаговые ишемические

изменения, в 2 случаях (66,7%) с признаками петехиального геморрагического пропитывания в режиме Т2-взвешенных по магнитной восприимчивости изображений (табл. 3).

Ургентные состояния, требующие незамедлительного хирургического вмешательства, возникли у двух пациентов, находящихся на стационарном лечении с кардиоэмболическим ИИ и получавших в качестве вторичной профилактики ДЭ. У одного больного на 11-е сутки госпитализации развилась клиника «острого живота» и при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена левосторонняя ущемленная паховая грыжа, что потребовало проведения неотложного хирургического лечения. Во втором случае пациент

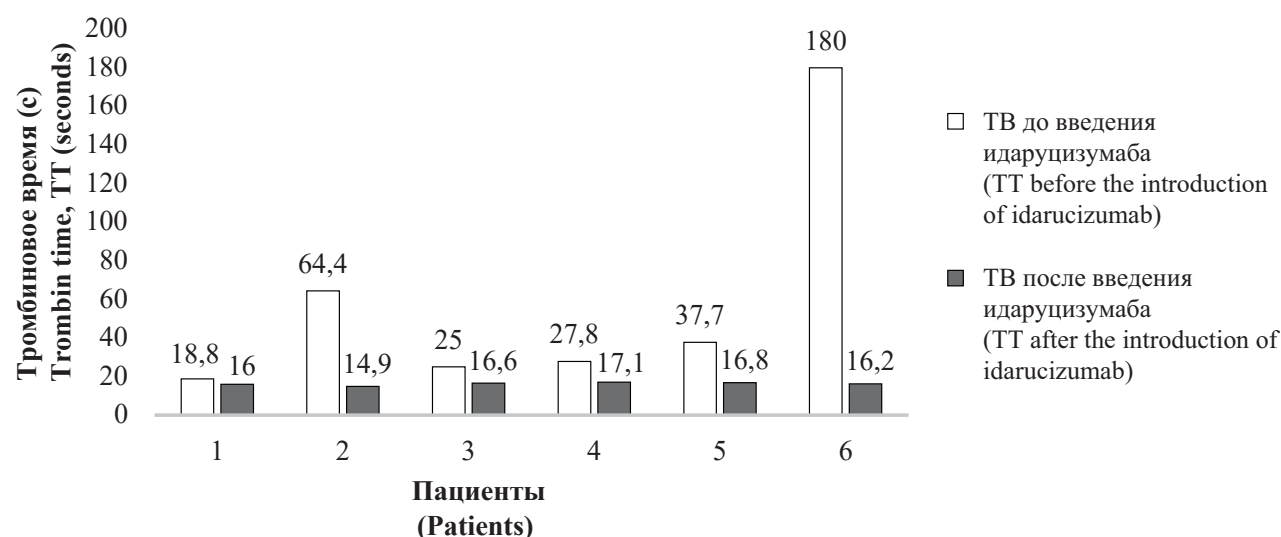


Рис. 1. Динамика тромбинового времени у пациентов до и после введения антагониста дабигатрана этексилата
Fig. 1. Dynamics of thrombin time in patients before and after administration of the antagonist dabigatran etexilate

Таблица 3

Клинические показатели пациентов с ишемическим инсультом и реперфузионной терапией

Показатель	Пациенты, <i>n</i> = 3
Тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении, балл	9,3 ± 3,1 (min 6, max 12)
Искусственная вентиляция легких (ИВЛ), <i>n</i> (%)	1 (33,3)
Назогастральный зонд (НГЗ), <i>n</i> (%)	1 (33,3)
Длительность ИВЛ, дни	1
Геморрагическая трансформация очага ишемии, <i>n</i> (%)	2 (66,7)
Клинически явная геморрагическая трансформация, <i>n</i> (%)	0
Повторный тромбоз СМА, <i>n</i> (%)	0
Тяжесть инсульта по NIHSS после реперфузионной терапии, балл	4,7 ± 3,9 (min 0, max 12)
Тяжесть инсульта по NIHSS к 30-м суткам, балл	2,7 ± 1,9 (min 0, max 7)
Полная независимость (mRS 0–1 балл) к 30-м суткам, <i>n</i> (%)	2 (66,7)

Примечание: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; НГЗ — назогастральный зонд; СМА — средняя мозговая артерия; mRS — модифицированная шкала Рэнкина.

на 4-е сутки госпитализации по неосторожности упал на левый бок, по результатам рентгенографии был диагностирован закрытый перелом диафиза левой плечевой кости. Учитывая высокий риск геморрагических осложнений, сопряженный с приемом ДЭ (тромбиновое время в двух случаях превышало норму (табл. 2), с целью инактивации антикоагулянтного эффекта в качестве предоперационной подготовки введен специфический антагонист данного препарата. После окончания введения идаруцизумаба выполнена коагулограмма, гипокоагуляции не выявлено (тромбиновое время в пределах нормы (табл. 2). Пациентам выполнили оперативные вмешательства, послеоперационный период протекал без геморрагических и тромботических осложнений, прием ДЭ возобновлен в тот

Table 3

Clinical parameters of patients with ischemic stroke and reperfusion therapy

Parameter	Patients, <i>n</i> = 3
Stroke severity at baseline, NIHSS score	9.3 ± 3.1 (min 6, max 12)
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	1 (33.3)
Nasogastric tube, <i>n</i> (%)	1 (33.3)
Duration of mechanical ventilation, days	1
Hemorrhagic transformation of ischemic infarct, <i>n</i> (%)	2 (66.7)
Symptomatic hemorrhagic transformation, <i>n</i> (%)	0
Repeated thrombotic occlusion of the MCA, <i>n</i> (%)	0
Stroke severity after reperfusion therapy, NIHSS score	4.7 ± 3.9 (min 0, max 12)
Stroke severity by 30 days, NIHSS score	2.7 ± 1.9 (min 0, max 7)
Functional independence (mRS 0–1) by 30 days, <i>n</i> (%)	2 (66.7)

Notes: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; MCA — middle cerebral artery; mRS — the Modified Rankin Score.

же день после завершения хирургического вмешательства.

В наших наблюдениях зарегистрирован один случай внутримозгового кровоизлияния объемом до 46 см³ на фоне приема ДЭ у пациента 68 лет с верифицированным раком левого легкого. При лабораторном исследовании крови тромбиновое время было > 180 с. С целью предотвращения увеличения объема внутримозговой гематомы пациенту введен идаруцизумаб, после чего достигнута нормокоагуляция (тромбиновое время составило 16,2 с). На 3-и сутки после острого нарушения мозгового кровообращения выполнена контрольная КТ, отмечены нарастание объема кровоизлияния на 9 см³ и увеличение дислокации головного мозга до 8 мм. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние

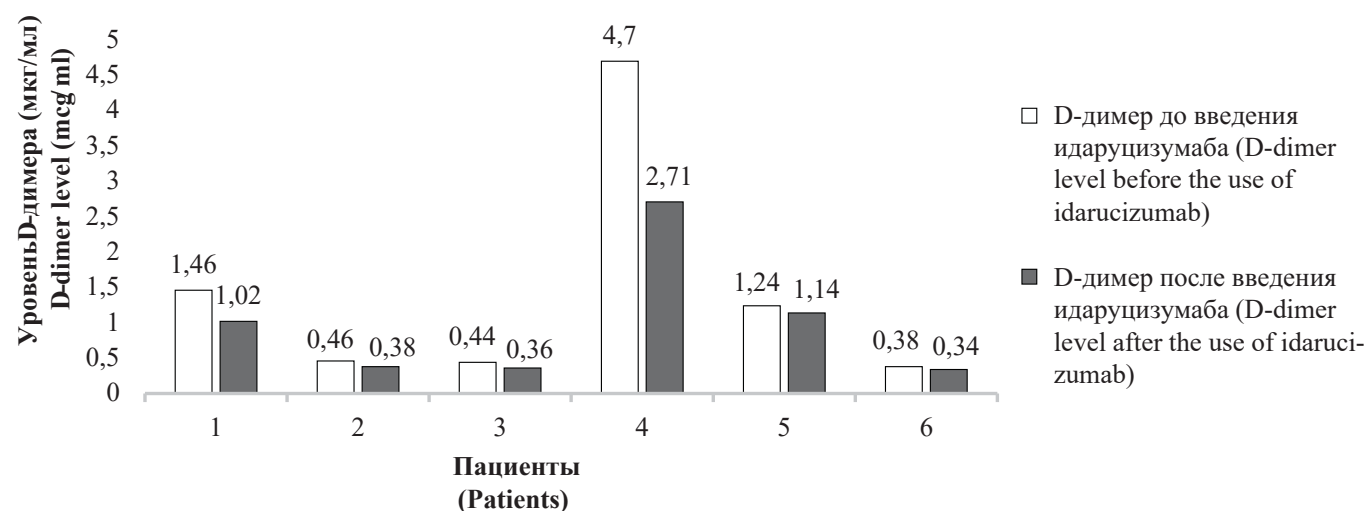


Рис. 2. Динамика уровня Д-димера до и после использования идаруцизумаба
Fig. 2. Dynamics of the D-dimer level before and after the use of idarucizumab

Таблица 4

Функциональные и клинические исходы заболевания

Показатель	Пациенты, <i>n</i> = 6
Оценка по шкале ВІ к 30-м суткам, балл	78 ± 23,2 (min 20, max 100)
Оценка по шкале RMI к 30-м суткам, балл	10,8 ± 3,4 (min 3, max 15)
Летальность к 7-м суткам, <i>n</i> (%)	1 (16,7)

Примечание: ВІ — индекс Бартела; RMI — индекс мобильности Ривермид.

Table 4

Functional and clinical outcomes of the disease

Parameter	Patients, <i>n</i> = 6
The BI score by the 30th day	78 ± 23.2 (min 20, max 100)
The RMI score by the 30th day	10.8 ± 3.4 (min 3, max 15)
The lethality by the seventh day, <i>n</i> (%)	1 (16.7)

Notes: BI — Barthel Index for Activities of Daily Living; RMI — the Rivermead Mobility Index.

пациента прогрессивно ухудшалось, и при явлениях дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности на 6-е сутки развился летальный исход (табл. 4). Тромбоэмболических осложнений, в том числе фатальной тромбоэмболии легочной артерии, у пациента не выявлено. Причиной смерти послужили имеющиеся заболевания, отек и дислокация головного мозга.

Профилактику веноотромботических осложнений у всех пациентов проводили при помощи перемежающейся пневмокомпрессии нижних конечностей и антикоагулянтной терапии (у больных с геморрагической трансформацией и внутримозговой гематомой надпропарин кальция был назначен через 48 ч после контрольной КТ головного мозга в дополнение к перемежающейся пневмокомпрессии).

Ни у одного пациента в течение всего периода госпитализации не развилось клинически значимых артериальных и/или венозных тромботических событий, таких как повторный ИИ, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии, а также не отмечали лабораторных проявлений гиперкоагуляции (табл. 2).

Обсуждение. Выбор оптимального средства вторичной профилактики для предотвращения повторных ИИ и/или системной эмболии у пациентов с ИИ и неклапанной фибрилляцией предсердий в некоторых случаях является сложной задачей. В настоящее время назначение 5 ПОАК с этой целью показало свою безопасность и эффективность [17]. Однако применение ПОАК ограничивает возможность проведения реперфузионной терапии, так как это сопряжено с повышенным риском развития клинически явной ГТ [18]. Действующие в настоящее время клинические рекомендации разрешают проведение сТЛТ пациентам, получающим ДЭ, в том случае, если тромбиновое время не повышено, либо пациент принял последнюю дозу препарата больше 48 ч назад, а также при наличии возможности нейтрализации вызванного дабигатрана этексилатом

антикоагулянтного эффекта при помощи специфического антагониста идаруцизумаба [19]. В нашей серии наблюдений у трех пациентов, поступивших в «терапевтическое окно», ИИ развился на фоне регулярного приема ДЭ, о чем свидетельствовало повышение тромбинового времени в дебюте заболевания. Применение идаруцизумаба позволило быстро достичь нормальной коагуляции и незамедлительно начать сТЛТ у данных больных. В первом случае на фоне сТЛТ отмечена выраженная положительная динамика в неврологическом статусе (регресс NIHSS на 8 баллов) и при контрольной дигитальной субтракционной ангиографии выявлена полная реканализация СМА, в связи с чем проведение эндоваскулярного лечения не потребовалось. У двух пациентов после тромбэктомии степень реканализации инсульт-связанной артерии достигла mTICI 3. Несмотря на это, в первом случае не произошло регресса неврологического дефицита, более того, развилась бессимптомная ГТ, которая, согласно данным рандомизированных исследований, может наблюдаться у 4,5–45,3% пациентов после проведения сТЛТ и тромбэктомии [20]. Таким образом, наличие в арсенале специфических антагонистов позволяет безопасно, без повышения риска клинически явной ГТ выполнить сТЛТ пациентам, принимающим ПОАК.

Внутримозговое кровоизлияние является наиболее опасным осложнением лечения ПОАК и в 67% случаев приводит к летальному исходу [21]. Согласно данным Т. Wu и соавт. (2022), прием ДЭ снижает вероятность развития геморрагического инсульта на 60% по сравнению с антагонистами витамина К, в то время как апиксабан уменьшает данный риск на 57%, эдоксабан на 56%, а ривароксабан на 41% [22]. Тем не менее нами зарегистрирован случай внутримозгового кровоизлияния у пациента, принимающего ДЭ. В связи с отсутствием изменений по данным коагулограммы при поступлении и с целью предотвращения дальнейшего нарастания объема поражения головного мозга пациенту введен идаруцизумаб, что позволило быстро достичь нормальной коагуляции. Несмотря на это, у пациента отмечено увеличение объема внутримозговой гематомы, нарастание отека и дислокации головного мозга, что послужило причиной летального исхода.

Необходимость в кратчайший срок нейтрализовать действие антикоагулянта и добиться нормальной коагуляции возникает у пациентов, принимающих ПОАК, и при необходимости проведения экстренных оперативных вмешательств. Согласно М. Yasaka и соав. (2020), ежегодная частота неотложных хирургических вмешательств вследствие травмы у пациентов, принимающих ПОАК, составляет 0,5% [23]. Наличие у ДЭ специфического антагониста позволяет быстро и безопасно инaktivировать его антикоагулянтный эффект и минимизировать риск интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, что и продемонстрировано в 4 наших наблюдениях.

В нашем исследовании ни у одного пациента после введения идаруцизумаба в течение всего периода госпитализации не развилось клинически значимых артериальных и/или венозных тромботических событий, таких как повторный ИИ, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз легочной артерии, а также не зарегистрировано лабораторных проявлений гиперкоагуляции.

Заключение. У пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК, возможно развитие острого нарушения мозгового кровообращения, в том числе требующего выполнения реперфузионной терапии, а также urgentных хирургических состояний. Применение идаруцизумаба позволяет проводить сЛТ и экстренное оперативное лечение у пациентов, принимающих ДЭ. Идаруцизумаб быстро и безопасно нивелирует оказываемый ДЭ антикоагулянтный эффект и не обладает протромботическим действием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., Oldgren J., Reilly P.A. et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013;128(3):237–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139>
- Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., Schellong S., Eriksson H., Mismetti P. et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H. et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
- Bovio J.A., Smith S.M., Gums J.G. Dabigatran etexilate: a novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):603–614. <https://doi.org/10.1345/aph.1P644>
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Ахматханова Л.Х.-Б., Рамазанов Г.Р., Муслимов Р.Ш., Пархоменко М.В., Клычникова Е.В. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте на фоне антикоагулянтов. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(3):598–603. [Ahmatkhanova L.Kh.-B., Ramazanov G.R., Klychnikova E.V., Muslimov R.S., Parkhomenko M.V. Systemic Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke in the Course of Anticoagulants. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(3):598–603. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-598-603>
- Ikram M.A., Wieberdink R.G., Koudstaal P.J. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):300–306. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0252-1>
- Schols A.M., Schreuder F.H., van Raak E.P., Schreuder T.H., Rooyer F.A., van Oostenbrugge R.J., Staals J. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands. *Stroke*. 2014;45(1):268–270. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003003>
- Flaherty M.L., Kissela B., Woo D., Kleindorfer D., Alwell K., Sekar P. et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2):116–21. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b>
- Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
- Tomaselli G.F., Mahaffey K.W., Cuker A., Dobesh P.P., Doherty J.U., Eikelboom J.W. et al. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):594–622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>
- von Wörm F., Brizzi M., Holst J. Reversal of the anticoagulation effects of dabigatran etexilate by idarucizumab in three patients needing urgent surgical intervention and one case of intravenous thrombolysis in ischaemic stroke. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017;4(4):000569. https://doi.org/10.12890/2017_000569
- Schmohl M., Glund S., Harada A., Imazu S., De Smet M., Moschetti V. et al. Idarucizumab does not have procoagulant effects: Assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):269–276. <https://doi.org/10.1160/TH16-05-0385>
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al.; American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 [Дата обращения 14.06.2022 г.]. [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (In Russ.)].
- Khatir P., Wechsler L.R., Broderick J.P. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke*. 2007;38(2):431–440. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254524.23708.c9>
- Rosand J., Eckman M.H., Knudsen K.A., Singer D.E., Greenberg S.M. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):880–884. PMID: 15111374

22. Wu T., Lv C., Wu L., Chen W., Lv M., Jiang S., Zhang J. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2022;269(2):664–675. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10448-2>
23. Yasaka M., Yokota H., Suzuki M., Yamane T., Ono Y. Incidence Rates of Bleeding and Emergency Surgery Due to Trauma or Fracture Among Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation Receiving Oral Anticoagulation Therapy. *Cardiol Ther.* 2020;9(1):189–199. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00171-w>

Поступила 14.06.2022
Принята к печати 10.10.2022

