

Применение идаруцизумаба в рутинной клинической практике

Рамазанов Г. Р.¹, Ковалева Э. А.¹, Клычникова Е. В.¹, Петриков С. С.¹, Шамалов Н. А.², Алиев И. С.¹, Шевченко Е. В.¹

¹ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ". Москва; ²ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России. Москва, Россия

Количество пациентов, которым с целью профилактики тромботических событий показан прием пероральных антикоагулянтов (ПОАК), неуклонно растет. Однако в 1,1-2,2% случаев на фоне приема ПОАК случаются ишемические инсульты. В таком случае применение ПОАК является ограничением для выполнения системной тромболитической терапии, за исключением случаев, когда при помощи специфического антагониста возможно в кратчайший срок нейтрализовать действие антикоагулянта. С целью незамедлительной инактивации антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата (ДЭ) применяют его таргетный специфический антагонист — идаруцизумаб.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения идаруцизумаба в рутинной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включены 9 пациентов, принимавших ДЭ, у которых развились urgentные состояния, требовавшие экстренного нивелирования антикоагулянтного эффекта при помощи идаруцизумаба.

Результаты. Достичь нормализации тромбинового времени (ТВ) у 7 (77,8%) пациентов удалось сразу после введения идаруцизумаба. У двух пациентов через 10 мин после введения специфического антагониста ДЭ снизилось ТВ, но не достигло референсных значений (в первом случае ТВ было 181 сек, стало 23,3 сек; во втором случае — было 181 сек, стало 18,3 сек); через 30 мин от введения идаруцизумаба достигнута нормализация ТВ.

Заключение. Ни у одного больного за весь период госпитализации не развилось клинически значимых артериальных и/или веноз-

ных тромботических событий. Быстрая нейтрализация антикоагулянтного действия ДЭ при помощи идаруцизумаба позволяет без увеличения рисков кровотечения или тромботических событий незамедлительно выполнять системную тромболитическую терапию или хирургическое вмешательство у пациентов, принимающих ДЭ, без необходимости контрольного лабораторного анализа показателей гемостаза.

Ключевые слова: идаруцизумаб, дабигатрана этексилат, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбиновое время, системная тромболитическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/10-2023

Рецензия получена 13/10-2023

Принята к публикации 24/10-2023



Для цитирования: Рамазанов Г. Р., Ковалева Э. А., Клычникова Е. В., Петриков С. С., Шамалов Н. А., Алиев И. С., Шевченко Е. В. Применение идаруцизумаба в рутинной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3774. doi:10.15829/1728-8800-2023-3774. EDN THQEMK

Practical use of idarucizumab

Ramazanov G. R.¹, Kovaleva E. A.¹, Klychnikova E. V.¹, Petrikov S. S.¹, Shamalov N. A.², Aliev I. S.¹, Shevchenko E. V.¹

¹Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow; ²Federal Center of Brain Research. Moscow, Russia

The number of patients with indications for direct oral anticoagulants (DOACs) to prevent thrombotic events is steadily growing. However, in 1,1-2,2% of cases, ischemic strokes occur within DOAC therapy. In this case, DOAC use is a limitation for systemic thrombolysis, except for available reversal of anticoagulation. In order to immediately inactivate the anticoagulant effect of dabigatran etexilate (DE), reversal agent idarucizumab is used.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of idarucizumab in clinical practice.

Material and methods. The study included 9 patients taking DE who developed urgent conditions that required emergency reversal of anticoagulation with idarucizumab.

Results. Normalization of thrombin time (TT) was achieved in 7 (77,8%) patients immediately after idarucizumab administration. In two patients, 10 minutes after the administration of a specific DE reversal agent, TT decreased, but did not reach reference values (case 1: TT decreased from 181 to 23,3 seconds; case 2: TT decreased from 181 to 18,3 seconds); 30 minutes after the idarucizumab administration, TT normalization was achieved.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

[Рамазанов Г. Р. — к.м.н., зам. директора — руководитель регионально-сосудистого центра, зав. научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-6824-4114, Ковалева Э. А. — к.м.н., с.н.с. научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ORCID: 0000-0002-8490-1417, Клычникова Е. В. — к.м.н., зав. клинко-биохимической лабораторией экстренных методов исследования, ORCID: 0000-0002-3349-0451, Петриков С. С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0003-3292-8789, Шамалов Н. А. — д.м.н., директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта, главный внештатный специалист невролог, ORCID: 0000-0001-6250-0762, Алиев И. С. — к.м.н., в.н.с. научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ORCID: 0009-0008-7417-1845, Шевченко Е. В. — к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, м.н.с. научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-9750-3509].

Conclusion. Nobody developed clinically significant arterial and/or venous thrombotic events during the entire period of hospitalization. Rapid reversal of anticoagulation with idarucizumab allows immediate systemic thrombolytic therapy or surgery in patients taking DE without the increase of bleeding or thrombosis risk and the need for control coagulation analysis.

Keywords: idarucizumab, dabigatran etexilate, cerebrovascular accident, thrombin time, systemic thrombolytic therapy.

Relationships and Activities: none.

Ramazanov G.R. ORCID: 0000-0001-6824-4114, Kovaleva E.A.* ORCID: 0000-0002-8490-1417, Klychnikova E.V. ORCID: 0000-0002-3349-0451, Petrikov S.S. ORCID: 0000-0003-3292-8789, Shamalov N.A. ORCID:

0000-0001-6250-0762, Aliev I.S. ORCID: 0009-0008-7417-1845, Shevchenko E.V. ORCID: 0000-0001-9750-3509.

*Corresponding author:
kovalevaea@sklif.mos.ru

Received: 12/10-2023

Revision Received: 13/10-2023

Accepted: 24/10-2023

For citation: Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Klychnikova E.V., Petrikov S.S., Shamalov N.A., Aliev I.S., Shevchenko E.V. Practical use of idarucizumab. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10): 3774. doi:10.15829/1728-8800-2023-3774. EDN THQEMK

ГТ — геморрагическая трансформация, ДЭ — дабигатрана этексилат, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — пероральный антикоагулянт, СТЛТ — системная тромболитическая терапия, ТВ — тромбиновое время, ШКТ — шкала комы Глазго.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение пероральных антикоагулянтов является ограничением для выполнения системной тромболитической терапии при остром нарушении мозгового кровообращения.
- С целью незамедлительной инактивации антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата применяют его таргетный специфический антагонист — идаруцизумаб.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение идаруцизумаба эффективно и безопасно в рутинной клинической практике.
- Нейтрализация антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата при помощи идаруцизумаба позволяет незамедлительно выполнять системную тромболитическую терапию или хирургическое вмешательство без необходимости контрольного лабораторного анализа показателей гемостаза.

Key messages

What is already known about the subject?

- Oral anticoagulation is a limitation for systemic thrombolytic therapy in cerebrovascular accidents.
- In order to immediately inactivate the anticoagulant effect of dabigatran etexilate, reversal agent idarucizumab is used.

What might this study add?

- The use of idarucizumab is effective and safe in clinical practice.
- Rapid reversal of anticoagulation with idarucizumab allows immediate systemic thrombolytic therapy or surgery in patients taking DE without the need for control coagulation analysis.

Введение

Количество пациентов, которым с целью профилактики тромботических событий показан прием пероральных антикоагулянтов (ПОАК), неуклонно растет. ПОАК, в т.ч. дабигатрана этексилат (ДЭ), эффективно и безопасно применяют в качестве средств вторичной профилактики ишемических инсультов (ИИ) и/или системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [1-5]. Однако в 1,1-2,2% случаев на фоне приема ПОАК случаются ИИ [6-9]. В таком случае применение ПОАК является ограничением для выполнения системной тромболитической терапии (СТЛТ), за исключением случаев, когда при помощи специфического антагониста возможно в кратчайший срок нейтрализовать

действие антикоагулянта [10, 11]. Кроме того, у пациентов, принимающих ПОАК, могут возникать другие urgentные состояния, требующие экстренного оперативного вмешательства. Более того, применение ПОАК увеличивает риск кровотечений, в т.ч. внутричерепных [12-14]. В случае возникновения, данные события также потребуют быстрой нейтрализации эффекта ДЭ.

С целью незамедлительной инактивации антикоагулянтного эффекта ДЭ применяют его таргетный специфический антагонист — идаруцизумаб [11, 15].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения идаруцизумаба в рутинной клинической практике.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов (n=9)

Показатель	Значение
Средний возраст, лет, M±SD	74,2±9,5
Пол, n (%)	
• мужской	2 (22,2)
• женский	4 (77,8)
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (33,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (11,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (88,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (100)
Сахарный диабет, n (%)	3 (33,3)
Ожирение, n (%)	3 (33,3)
Онкологическое заболевание, n (%)	3 (33,3)
Продолжительность госпитализации, сут., M±SD	19,6±11,1
ШКГ при поступлении, балл, M±SD	14,8±0,7 (min 13, max 15)
NIHSS при поступлении, балл, M±SD	9,1±4,6 (min 4, max 17)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл, M±SD	5,4±1,4 (min 3, max 7)
HAS-BLED, балл, M±SD	3,1±0,6 (min 2, max 4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин*, M±SD	65,7±23,4 (min 39, max 115)

Примечания: * — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ШКГ — шкала комы Глазго, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 balls), Diabetes mellitus, Stroke (2 balls), Vascular disease, Age, Sex category (шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (шкала оценки риска кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий), NIHSS — шкала National Institutes of Health Stroke Scale.

Материал и методы

С июля 2020 по май 2023гг в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по причине развития различных urgentных состояний у 9 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), принимающих ДЭ с целью профилактики ИИ и/или системной эмболии, применен его специфический антагонист идаруцизумаб: 8 (88,9%) пациентов получали ДЭ в связи с неклапанной фибрилляцией предсердий, 1 пациентка — для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне рака шейки матки. У 5 пациентов на фоне применения ДЭ развился ИИ, что потребовало выполнения сТЛТ, у 1 пациентки с ИИ — острая хирургическая патология (ущемление паховой грыжи), у 1 пациентки с ИИ в результате падения диагностирован перелом левой плечевой кости, на фоне приема ДЭ у 1 больного случилось внутримозговое кровоизлияние и еще у 1 пациента с ИИ — желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Средний возраст пациентов составил 74,2±9,5 лет (min 61, max 86), женщин было 7 (77,8%), мужчин — 2 (22,2%). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Уровень бодрствования оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ), тяжесть неврологического дефицита — по

шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Функциональные и клинические исходы заболевания оценивали при помощи индекса повседневной активности Бартела (BI), модифицированной шкалы Рэнкина (mRS), а степень ограничения подвижности пациента — при помощи индекса мобильности Ривермид (RMI).

Всем пациентам определяли показатели системы гемостаза: тромбиновое время (ТВ), нормализация которого служит критерием устранения эффекта ДЭ (референсные значения 11,0–17,8 сек), активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Клауссу, D-димер, а также количество тромбоцитов. Исследование состояния системы гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре "ACL Top-700", Instrumentation Laboratory. Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе "Advia 2120i", Siemens. ТВ определяли сразу после введения идаруцизумаба, а остальные показатели — спустя 15 мин.

Статистический анализ. Для анализа различий между количественными данными в зависимых выборках использовали Т-критерий Уилкоксона для связанных выборок. Критерий Колмогорова-Смирнова использовали для проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)] или средней величины и стандартного отклонения (M±SD).

Результаты

Ни у одного из 9 больных применение идаруцизумаба не сопровождалось снижением уровня ТВ <11 сек. До инактивации ДЭ ТВ было достоверно выше, чем после введения препарата.

Показатели системы гемостаза обследованных пациентов до и после введения идаруцизумаба представлены в таблице 2. Время приема последней дозы ДЭ указано в таблице 3.

Достичь нормализации ТВ у 7 (77,8%) пациентов удалось сразу после введения идаруцизумаба. У двух пациентов через 10 мин после введения специфического антагониста ДЭ ТВ снизилось, но референсных значений не достигло (в 1 случае ТВ было 181 сек, стало 23,3 сек; во 2 случае — было 181 сек, стало 18,3 сек), через 30 мин от введения идаруцизумаба достигнута нормализация ТВ (рисунок 1).

Статистически значимых различий в концентрации D-димера, маркера тромбообразования, до и после введения идаруцизумаба не выявлено (рисунок 2).

По другим показателям системы гемостаза различий до и после введения идаруцизумаба также не было.

У трех из 5 (60%) 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, у двоих (40%) окклюзии церебральных артерий не выявлено.

Таблица 2

Лабораторные показатели обследованных пациентов (n=9)

Показатель, Ме [25; 75]	До введения идаруцизумаба	После применения идаруцизумаба	Достоверность различий, p
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	229 [153; 254]	236 [166; 276]	0,594
АЧТВ, сек	42,1 [25,2; 52,8]	26,2 [20,4; 45,0]	0,066
ТВ, сек	64,4 [26,4; 181]	16,6 [15,8; 17,2]	0,008
МНО	1,31 [1,18; 1,77]	1,47 [1,27; 1,65]	0,613
ФГ по Клауссу, г/л	2,60 [2,45; 2,95]	2,97 [2,58; 4,27]	0,263
D-димер, мкг/мл	0,46 [0,38; 1,27]	0,38 [0,34; 1,35]	0,260
ПТ по Квику, %	65,8 [49,2; 77,2]	60,7 [52,1; 73,4]	0,735

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ФГ — фибриноген, ПТ — протромбин, ТВ — тромбиновое время.

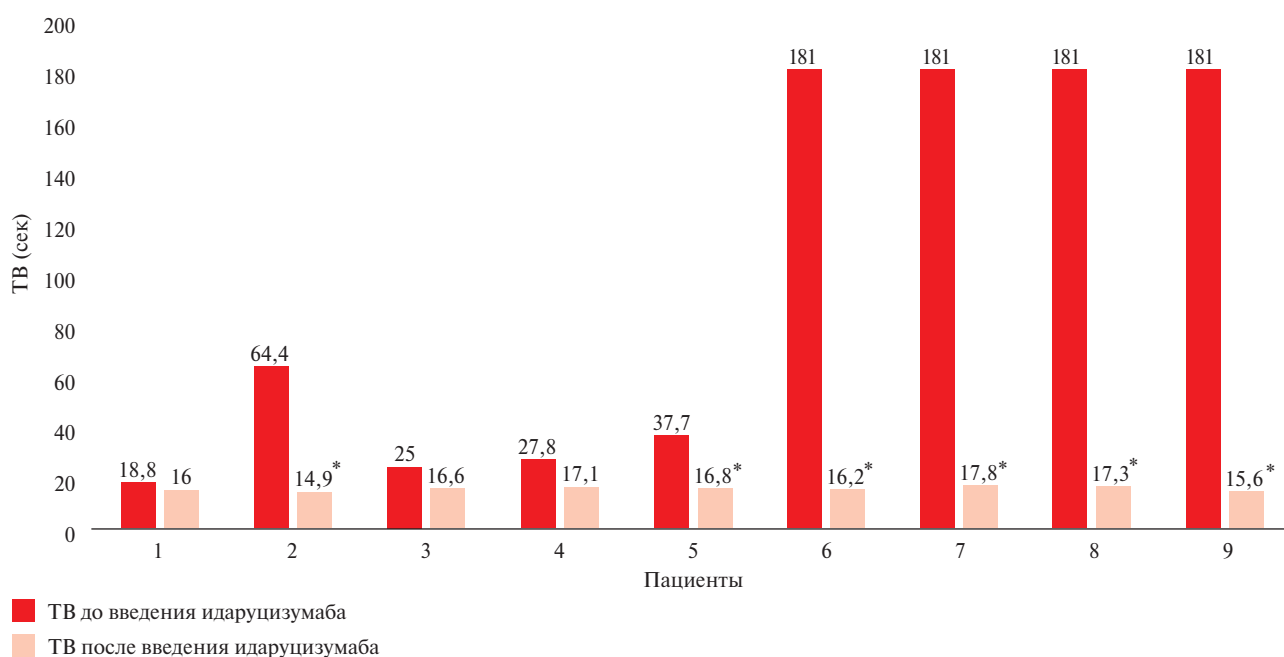


Рис. 1 Динамика ТВ у пациентов до и после применения специфического антагониста дабигатрана этексилата — идаруцизумаба.

Примечания: * — различия статистически значимы. ТВ — тромбиновое время.

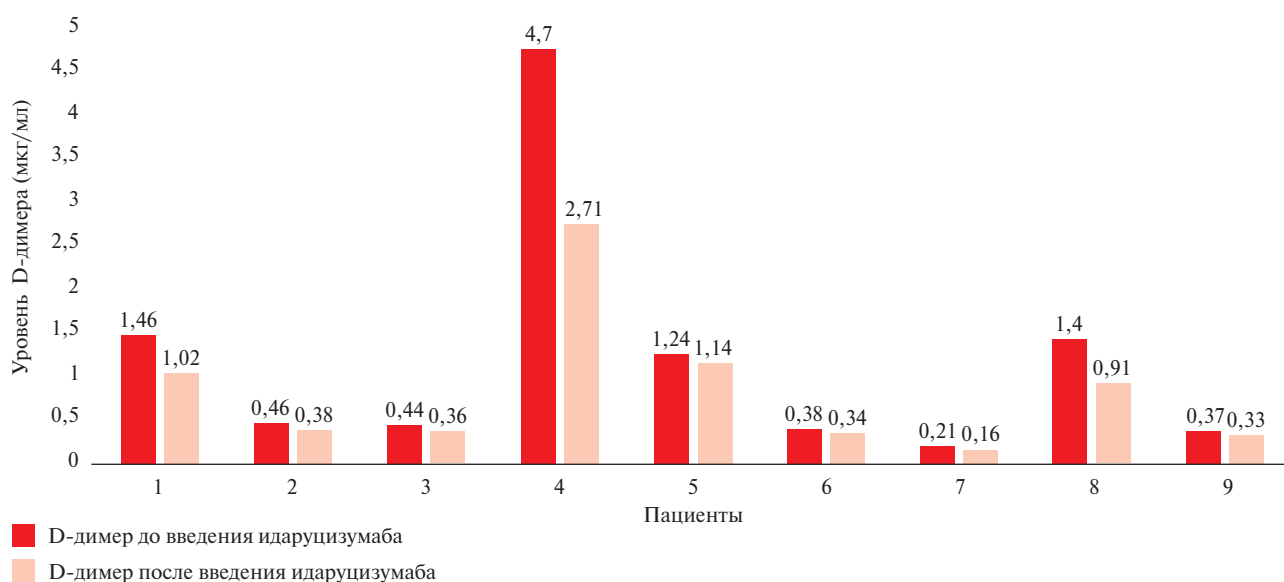


Рис. 2 Динамика уровня D-димера до и после использования идаруцизумаба.

Таблица 3

Время приема последней дозы дабигатрана этексилата (n=9)

Пациент	Исходное ТВ, сек	Время от приема последней дозы ДЭ, ч
1	18,8	12
2	64,4	4,5
3	25	8
4	27,8	8,5
5	37,7	7
6	181	1,5
7	181	1
8	181	0,5
9	181	1

Примечание: ДЭ — дабигатрана этексилат, ТВ — тромбиновое время.

Таблица 4

Клинические показатели пациентов с ИИ в "терапевтическом окне" (n=5)

Показатель	Значение
NIHSS при поступлении, балл	8,4±3,3 (min 4, max 12)
ИВЛ, n (%)	1 (33,3)
Назогастральный зонд, n (%)	1 (33,3)
Длительность ИВЛ, дни	1
Геморрагическая трансформация очага ишемии, n (%)	2 (40)
Симптомная геморрагическая трансформация, n (%)	0
Повторный тромбоз СМА, n (%)	0
NIHSS после реперфузионной терапии, балл	4,7±3,9 (min 0, max 12)
NIHSS к 30 сут., балл	2,6±1,7 (min 0, max 7)
mRS 0-1 балл к 30 сут., n (%)	3 (60)

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

Таблица 5

Функциональные и клинические исходы заболевания (n=9)

Показатель	Значение
BI к 30 сут., балл	81,9±26,4 (min 20, max 100)
RMI к 30 сут., балл	11,1±4,1 (min 3, max 15)
Летальность к 7 сут., n (%)	1 (11,1)

При поступлении все пациенты были в ясном сознании, ШКГ 15 баллов, средний балл по NIHSS составил 8,4±3,3 (min 4, max 12). Все больные регулярно принимали ДЭ в дозе 110 или 150 мг 2 раза/сут. в связи с постоянной формой фибрилляции предсердий. В коагулологическом анализе у обследованных было повышено ТВ (таблица 2). Перед проведением сТЛТ с целью инактивации антикоа-

гулянтного эффекта ДЭ был использован его специфический антагонист — идаруцизумаб, который вводили внутривенно последовательно два раза по 2,5 г в течение 10 мин. Сразу после окончания введения идаруцизумаба осуществляли забор венозной крови для определения ТВ, которое в трех случаях снизилось и находилось в пределах нормы, у двух пациентов ТВ уменьшилось, но превышало норму.

Реперфузионная терапия проведена трем пациентам, у которых удалось достичь нормализации ТВ, из них двум выполнены сТЛТ и тромбэктомия с полным восстановлением кровотока в инсультовых артериях (степень реканализации по модифицированной шкале восстановления перфузии при ИИ, modified treatment in cerebral ischemia mTICI 3), одному больному — только сТЛТ, после которой отмечен значительный регресс неврологического дефицита. В одном случае сТЛТ осуществили при помощи неиммунотенной рекомбинантной стафилокиназы, двум пациентам — посредством рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

В двух случаях, когда сразу после введения идаруцизумаба достичь референсных значений ТВ не удалось, у пациентов отмечен регресс неврологического дефицита и не была выявлена тромботическая окклюзия по данным КТ-ангиографии, ввиду чего показания для проведения сТЛТ и тромбэкстракции отсутствовали. ТВ было повторно определено через 30 мин после введения идаруцизумаба: в двух случаях оно снизилось до референсных значений (таблица 2).

При контрольной КТ головного мозга ни у одного пациента не выявлена клинически явная геморрагическая трансформация (ГТ), асимптомная ГТ через 24 ч верифицирована у одного пациента, которому выполняли сТЛТ и тромбэкстракцию. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга к 7 сут. после ОНМК у всех пациентов выявлены очаговые ишемические изменения, в 2 случаях у пациентов после сТЛТ и тромбэкстракции с признаками петехиального геморрагического пропитывания в режиме T2-взвешенных по магнитной восприимчивости изображений (таблица 4).

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 сут. госпитализации развилась клиника "острого живота", а при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена левосторонняя ущемленная паховая грыжа, что потребовало неотложного хирургического лечения. Во втором случае у пациентки в результате падения по неосторожности на 4 сут. госпитализации по результатам рентгенографии диагностирован закры-

тый перелом диафиза левой плечевой кости. Учитывая высокий риск геморрагических осложнений, сопряженный с приемом ДЭ (ТВ в двух случаях превышало норму, с целью инактивации антикоагулянтного эффекта в качестве предоперационной подготовки введен специфический антагонист данного препарата — идаруцизумаб. После окончания введения идаруцизумаба выполнена коагулограмма, ТВ в пределах нормы. Пациентам выполнили оперативные вмешательства, послеоперационный период протекал без геморрагических и тромботических осложнений, прием ДЭ возобновлен через 24 ч после введения идаруцизумаба.

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. Лабораторное исследование крови при поступлении в стационар выявило ТВ >180 сек. С целью предотвращения увеличения объема внутримозговой гематомы пациенту введен идаруцизумаб, после чего ТВ составило 16,2 с. На 3 сут. после ОНМК выполнена контрольная КТ головного мозга, отмечены нарастание объема кровоизлияния до 55 см³ и увеличение дислокации головного мозга до 8 мм. Несмотря на интенсивную терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, и при явлениях дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности на 6 сут. развился летальный исход. Тромбоэмболических осложнений, в т.ч. фатальной тромбоэмболии легочной артерии, у пациента выявлено не было. Причиной смерти послужили имеющиеся заболевания, отек и дислокация головного мозга. Функциональные и клинические исходы заболевания пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 5.

У одной пациентки с эрозивно-геморрагическим гастритом, принимавшей ДЭ для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне рака шейки матки, случилось ЖКК, подтвержденное результатами эзофагогастродуоденоскопии. При лабораторном исследовании крови ТВ до введения идаруцизумаба было >180 сек. С целью инактивации антикоагулянтного эффекта ДЭ пациенту введен идаруцизумаб, после чего ТВ снизилось и составило 15,6 сек. Нейтрализация действия ДЭ способствовала остановке ЖКК. Рецидивов кровотечения за время госпитализации не было.

Ни у одного пациента в течение всего периода госпитализации не развилось повторного ИИ, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.

Обсуждение

Применение ПОАК ограничивает возможность проведения реперфузионной терапии при ИИ, т.к. это сопряжено с повышенным риском раз-

вития симптомной ГТ [10]. Действующие в настоящее время клинические рекомендации разрешают выполнение сТЛТ пациентам, получающим ДЭ, в том случае, если ТВ не превышает нормы, либо пациент принял последнюю дозу препарата >48 ч назад, а также при наличии возможности нейтрализации антикоагулянтного эффекта ДЭ при помощи специфического антагониста идаруцизумаба¹.

В нашей серии наблюдений все 5 пациентов, поступивших с ИИ в 4,5-часовом "терапевтическом окне", а также 4 пациента с другой urgentной патологией, регулярно принимали ДЭ, что подтверждено высокими значениями ТВ в дебюте заболевания. Разница в ТВ у пациентов при поступлении объясняется разным временем от приема ДЭ до поступления в стационар. В 7 (77,7%) из 9 случаев введение идаруцизумаба позволило в течение 10 мин снизить ТВ до референсных значений, что свидетельствует о быстром нивелировании антикоагулянтного эффекта ДЭ. У 2 (22,3%) пациентов сразу после введения специфического антагониста ДЭ ТВ значительно снизилось, но не достигло нормальных значений, тем не менее, снижение ТВ также свидетельствует о таргетном действии идаруцизумаба. Кроме того, при повторном анализе, выполненном через 30 мин от введения идаруцизумаба, ТВ в двух случаях пришло к референсным значениям. Таким образом, у всех пациентов (100%) введение специфического антагониста ДЭ привело к нормализации ТВ, что свидетельствует об отсутствии необходимости контрольного измерения ТВ и возможности незамедлительного начала сТЛТ или экстренного оперативного вмешательства сразу после введения идаруцизумаба.

Для проведения сТЛТ пациентам с ИИ 4,5-часовом "терапевтическом окне" в РФ разрешены два препарата — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена и неиммунногенная рекомбинантная стафилокиназа, показавшая в исследовании FRIDA (ФРИДА — Фортелизин в рандомизированном исследовании в сравнении с Актилизе) сравнимую с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена эффективность и безопасность² [16–18]. В нашей серии наблюдений в одном случае сТЛТ осуществили при помощи неиммунногенной рекомбинантной стафилокиназы, двум пациентам — по-

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2021. Ссылка активна на 14.06.2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2.

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР). Письмо от 9 ноября 2020г № 01И-2117/20 "О новых данных по безопасности и внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата Фортелизин®". Ссылка активна на 03.07.2023. URL: http://farmcom.info/site/doclist/11464_pismo_ot_09112020_no_01i-211720.

средством рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

По результатам рандомизированных исследований асимптомная ГТ церебральной ишемии может развиваться у 4,5-45,3% пациентов после сТЛТ и тромбэктомии [19]. В нашей серии наблюдений в двух случаях произошла асимптомная ГТ, выявленная только при помощи нейровизуализации.

Частота развития геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК составляет 3,6% [6]. Введение идаруцизумаба пациенту с ЖКК на фоне эрозивно-язвенного гастрита и, как следствие, нейтрализация антикоагулянтного эффекта ДЭ способствовало остановке кровотечения. Внутримозговое кровоизлияние — самое опасное осложнение ПОАК, приводящее в 67% случаев к летальному исходу [20]. Несмотря на то, что риск геморрагических осложнений, в т.ч. ОНМК по геморрагическому типу, при приеме ДЭ на 60% ниже по сравнению с антагонистами витамина К, зарегистрирован один случай внутримозгового кровоизлияния у пациента, принимающего ДЭ [21]. Для предотвращения дальнейшего нарастания объема внутримозговой гематомы пациенту введен идаруцизумаб. Однако у пациента отмечено дальнейшее увеличение объема внутримозговой гематомы, нарастание оте-

ка и дислокации головного мозга, что послужило причиной летального исхода.

Частота экстренных оперативных вмешательств вследствие травм у пациентов, получающих ПОАК, составляет 0,5% в год [22]. Специфический антагонист позволяет быстро и безопасно инактивировать антикоагулянтный эффект ДЭ и минимизировать риск интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, что продемонстрировано нами в 4 случаях.

Ни у одного больного за весь период госпитализации не развилось клинически значимых артериальных и/или венозных тромботических событий.

Заключение

Таким образом, быстрая нейтрализация антикоагулянтного действия ДЭ при помощи идаруцизумаба позволяет без увеличения рисков кровотечения или тромботических событий незамедлительно выполнять системную тромболитическую терапию или хирургическое вмешательство у пациентов, принимающих ДЭ, без необходимости контрольного лабораторного анализа показателей гемостаза.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 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):e125-51. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al.; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, 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. doi:10.1056/NEJMoa0906598.
- Bovio JA, Smith SM, Gums JG. Dabigatran etexilate: a novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):603-14. doi:10.1345/aph.1P644.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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. doi:10.1161/STR.0000000000000158.
- Pollack ChV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
- Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):300-6. doi:10.1007/s11883-012-0252-1.
- Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands. *Stroke*. 2014;45(1):268-70. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003003.
- Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol. Moscow: Medpress. 2019. p. 80. (In Russ.) Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва: Медпресс; 2019. с. 80. ISBN 978-5-00-030722-9.
- Ramazanov GR, Kovaleva EA, Akhmatkhanova LKh, et al. Clinical experience with idarucizumab in patients with atrial fibrillation taking dabigatran etexilate. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal*. 2023;28(1):54-61. (In Russ.) Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х. и др. Клинический опыт использования идаруцизумаба у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих дабигатрана этексилат. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(1):54-61. doi:10.30629/26587947-2023-28-1-54-61.

16. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, et al.; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4•5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
17. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68(2):116-21. doi:10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b.
18. Ramazanov GR, Kokov LS, Shamalov NA, et al. First case of thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in a patient with ischemic stroke receiving dabigatran etexilate followed by thrombectomy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(6):145-51. (In Russ.) Рамазанов Г.Р., Коков Л.С., Шамалов Н.А. и др. Первый случай тромболитической терапии при помощи неиммунногенной стафилокиназы у пациентки с ишемическим инсультом, получающей дабигатрана этексилат, с последующей тромбэктомией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6):145-51. doi:10.17116/jnevro2022122061145.
19. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke.* 2007;38(2):431-40. doi:10.1161/01.STR.0000254524.23708.c9.
20. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004;164(8):880-4. doi:10.1001/archinte.164.8.880.
21. Wu T, Lv C, Wu L, et al. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2022;269(2):664-75. doi:10.1007/s00415-021-10448-2.
22. Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, et al. 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):189-99. doi:10.1007/s40119-020-00171-w.