

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 73-77.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 73-77

Клиническое наблюдение
УДК: 616.831-005.8-08(470.54)
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-73-77

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИДАРУЦИЗУМАБА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МОЗГА В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Надежда Васильевна Юровских¹, Галина Владимировна Ярыгина²

^{1,2} ГАУЗ Свердловской области «Городская больница г. Каменск-Уральский», Каменск-Уральский, Россия

¹ gb3no@yandex.ru

² lagun62@list.ru

Аннотация

Введение. В последние годы в клинической практике растет применение пероральных антикоагулянтов с целью профилактики развития ишемических инсультов (ИИ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также профилактики тромбозов глубоких вен и тромбоэмболий. Ишемические инсульты, по данным эпидемиологических исследований, составляют около 85% от всех ОНМК. Отдельного внимания заслуживают кардиоэмболические инсульты (КЭИ), которые развиваются вследствие эмболии в сосуды головного мозга из камер сердца. Наличие ФП ассоциируется с двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии и смерти по любой причине. Уменьшить риск развития тромбоэмболических осложнений и улучшить прогноз позволяет своевременно подобранная антикоагулянтная терапия. **Цель исследования** — демонстрация клинического опыта применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентки с ИИ перед выполнением ТЛТ. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение, в котором у пациентки 47 лет с диагнозом «венозная недостаточность», принимавшей дабигатран по 150 мг 2 раза в день в течение года, развился ИИ с левосторонним выраженным гемипарезом. Через 170 минут с момента развития ИИ для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана был назначен идаруцизумаб и проведена тромболитическая терапия (ТЛТ). **Результаты.** Через 24 часа после ТЛТ отмечалось уменьшение показателя шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) с 16 до 6 баллов, при повторной компьютерной томографии головного мозга выявлен очаг ишемии в лобной, теменной и височной долях справа. На 19-е сутки ИИ возобновлен прием дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки. **Заключение.** Представленное наблюдение подтверждает, что у пациентов с ИИ, развившемся на фоне приема дабигатрана, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ.

Ключевые слова: дабигатран; идаруцизумаб; тромболитическая терапия; специфический антагонист.

Для цитирования: Юровских, Н. В. Клинический опыт применения идаруцизумаба перед проведением тромболитической терапии инфаркта мозга в Свердловской области / Н. В. Юровских, Г. В. Ярыгина // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 73-77. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-73-77>.

@ Юровских Н.В., Ярыгина Г.В., 2021

CLINICAL EXPERIENCE WITH IDARUCIZUMAB PRIOR TO THROMBOLYTIC THERAPY OF CEREBRAL INFARCTION IN THE SVERDLOVSK REGIONNadezhda V. Yurovskikh¹, Galina V. Jarygina²^{1,2} Kamensk-Uralsky City Hospital, Kamensk-Uralsk, Russia¹ gb3no@yandex.ru² lagun62@list.ru**Abstracts**

Introduction. In recent years, the use of oral anticoagulants for the prevention of ischemic strokes (IS) in patients with atrial fibrillation (AF), as well as the prevention of deep vein thrombosis and thromboembolism has been increasing in clinical practice. According to epidemiological studies, ischemic strokes account for about 85% of all AMI. Cardioembolic strokes (CES), which develop due to embolism to the cerebral vessels from the heart chambers, deserve special attention. The presence of AF is associated with a twofold increase in the risk of death from cardiovascular disease and death from any cause. Timely anticoagulant therapy can reduce the risk of thromboembolic complications and improve the prognosis. **Materials and Methods.** The authors present a clinical observation in which a 47-year-old female patient diagnosed with venous insufficiency, who took dabigatran 150 mg twice a day for a year, developed IS with left-sided pronounced hemiparesis. After 170 minutes from the development of the stroke, idarucizumab was administered to neutralize the anticoagulant effect of dabigatran and thrombolytic therapy (TLT) was performed. **Results.** Twenty-four hours after TLT, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score decreased from 16 to 6. A repeat CT scan of the brain revealed a focus of ischemia in the right frontal, parietal, and temporal lobes. On the 19th day of the AI, dabigatran 150 mg 2 times a day was resumed. **Conclusion.** The presented observation confirms that in patients with AI developed against the background of dabigatran, the administration of idarucizumab is safe and allows for TLT.

Keywords: dabigatran; idarucizumab; thrombolytic therapy; specific antagonist.

For citation:

Yurovskikh, N. V. Clinical experience with idarucizumab prior to thrombolytic therapy of cerebral infarction in the Sverdlovsk region / N. V. Yurovskikh, G. V. Jarygina // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 73-77. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-73-77>.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП широко используются пероральные антикоагулянты. Выделяют 2 группы антикоагулянтов: прямые — быстрого действия, эффективные *in vitro* и *in vivo*; непрямые (антагонисты витамина К) — длительного действия (в т.ч. варфарин, фениндион, аценокумарол), действующие только *in vivo* и после латентного периода. Антикоагулянты прямого действия, в свою очередь, делят на антикоагулянты для парентерального введения (в т.ч. гепарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия) и пероральные (апикабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан). Использование пероральных антикоагулянтов в клинической практике непрерывно растет. Все они имеют предсказуемый результат, при их применении не обязательно контролировать параметры свертываемости [1]. Однако проведение тромболитической терапии пациентам с ишемическим инсультом на фоне приема антикоагулянтов можно рассмотреть, если соответствующие лабораторные тесты, такие как АЧТВ, МНО, экариновое время свертывания, тромбиновое время или оценка анти-Ха активности в пределах нормы, или если последняя доза ПОАК была принята более 48 часов назад при нормальной функции почек [2]. Тромболитическая терапия противопоказана в течение 24 часов после приема последней дозы ПОАК с учетом их периодов полувыведения, которые могут быть увеличе-

ны при почечной недостаточности, а также у пожилых. Ситуация отлична для дабигатрана в связи с наличием быстродействующего специфического антагониста, идауцизумаба. Идауцизумаб представляет собой гуманизированные фрагменты антител, которые связываются с дабигатраном с аффинностью, превышающей более чем в 350 раз аффинность дабигатрана к тромбину. Это не позволяет дабигатрану связываться с тромбином и, таким образом, устраняет его антикоагулянтные эффекты. Гуманизация фрагментов антител и удаление области Fc снижает иммуногенный потенциал молекулы. Фрагменты антител не связываются с известными субстратами тромбина и не имеют активности в тестах свертываемости крови или агрегации тромбоцитов и, следовательно, сами по себе не обладают прокоагулянтным или антикоагулянтным действием [3-6]. После нейтрализации эффекта дабигатрана и оценки параметров коагуляции выполнение внутривенного тромболитического в пределах 4,5 часов после развития среднетяжелого или тяжелого инсульта представляется возможным и безопасным, что продемонстрировано серией клинических случаев [7, 8]. В начале 2019 г. был опубликован обновленный национальный клинический протокол «Реперфузионная терапия ишемического инсульта», в котором подробно представлен алгоритм проведения ТЛТ у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты [9].

Цель исследования — демонстрация клинического опыта применения идауцизумаба для

нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентки с ИИ перед выполнением ТЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больная М., 47 лет, поступила 08.03.2020 г. в 13 ч 50 мин. в первичное сосудистое отделение на базе ГАУЗ СО Городской больницы города Каменск-Уральского. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость в левых конечностях. С ее слов, заболела остро 08.03.2020 в 11 ч. 30 мин., когда появились вышеописанные жалобы.

Из анамнеза известно, что пациентка около 23 лет страдает гипертонической болезнью. Примерно с 1995 года наблюдается с диагнозом «веноточность нижних конечностей», по поводу чего с февраля 2019 года принимает дабигатран 150 мг 2 раза в сутки.

При поступлении состояние тяжелое. Пациентка нормального телосложения, повышенного питания (рост 172 см, вес 124 кг, ИМТ 42). Кожные покровы физиологической окраски. Подкожная веноточность на нижних конечностях визуально не выражена. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, число дыханий — 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 68 в минуту, артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена, отеков нет.

Пациентка в состоянии оглушения (значение по шкале комы Глазго 13 баллов). Доступна речевому контакту, но на вопросы отвечает односложно, инструкции выполняет частично. Менингеальных симптомов нет. Зрачки равной величины, реакции на свет (прямая и содружественная) сохранены, движения глазных яблок умеренно ограничены влево. Центральный парез мышц лица слева, глотание и фонация не нарушены. Грубый левосторонний гемипарез, объем активных движений 0-1 баллов. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены слева, симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно, левыми не выполняет. Значение по шкале тяжести инсульта (NIHSS) — 16 баллов. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявлено (рис. 1). При КТ ангиографии (рис. 2.) значимых стенозов в сосудах головного мозга также не выявлено.



Рис. 2. КТ ангиография

Принимая во внимание острое начало заболевания, данные анамнеза, наличие неврологической симптоматики, у пациентки диагностирован ИИ в бассейне правой внутренней сонной артерии. С учетом ранних сроков заболевания (поступила в пределах «терапевтического окна») пациентке было показано проведение ТЛТ. Единственным противопоказанием для ТЛТ являлось применение дабигатрана. Время приема последней дозы препарата 08.03.2020 г. в 9 часов утра. Для оценки наличия антикоагулянтного эффекта дабигатрана было определено тромбиновое время (ТВ), значение которого находилось за пределами верхней границы референсного диапазона и составляло 50 секунд при норме 14-16 секунд.

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 14 ч 10 мин был введен специфический антагонист идаруцизумаб. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза идаруцизумаба составила 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно 2 раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5-10 мин. После введения идаруцизумаба начато проведение ТЛТ алтеплазой (Актилизе®) по стандартной схеме, суммарная доза препарата составила 90 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через сутки после проведения ТЛТ, по данным КТ головного мозга, обнаружен очаг ишемии в лобной, теменной и височной долях справа размером около 90 × 50 × 65 мм (рис. 3).

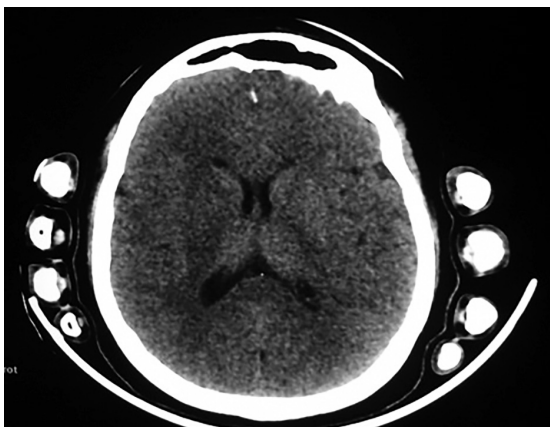


Рис. 1. КТ головного мозга при поступлении: отсутствие ишемических изменений

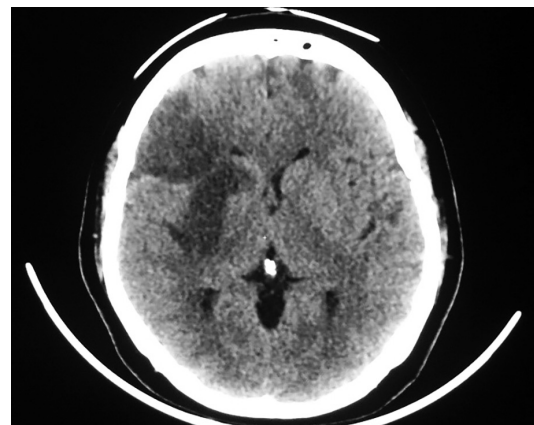


Рис. 3. КТ головного мозга через 24 часа после проведения ТЛТ

Согласно определению клинического улучшения, на фоне ТЛТ показатель NIHSS должен уменьшиться как минимум на 4 балла в первые сутки, в описываемом случае он уменьшился с 16 до 6 баллов. На третьи сутки показатель NIHSS составлял 5 баллов, а к выписке из стационара на 19 сутки — 4 балла. При КТ-ангиографии брахиоцефальных артерий данных за гемодинамически значимые стенозы БЦА и сосудов ГМ не выявлено. Таким образом, у пациентки развился ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с левосторонним гемипарезом. МРТ головного мозга была выполнена на 19-е сутки заболевания. Заключение: поздний подострый ишемический инфаркт, переход в стадию формирования глиоза в правой лобной, височной, теменной долях, правом островке, правой подкорке, что соответствует бассейну правой СМА (рис. 4).

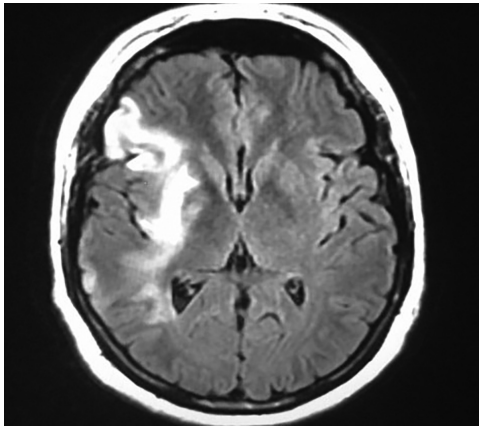


Рис. 4. МРТ головного мозга на 19-е сутки после проведения ТЛТ

Пациентка М. была выписана из стационара на 19-е сутки с показателем mRS 3 балла и направлена на второй этап реабилитации.

ДИСКУССИЯ

Устранение антикоагулянтного эффекта с помощью идаруцизумаба является дополнительной терапевтической возможностью в случае развития не только ишемического инсульта, но и вну-

тричерепного кровоизлияния (ВЧК) у пациентов, получающих дабигатран. На фоне антикоагулянтной терапии регистрируется высокая смертность у пациентов с ВЧК. Для экстренных ситуаций, когда требуется немедленное устранение антикоагулянтной активности, существует специфический антагонист к дабигатрану, препарат Праксбайнд® (идаруцизумаб), введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект препарата ПРАДАКСА (дабигатран). Представленное наблюдение, как и данные других авторов, отражающие реальную клиническую практику [10-15], подтверждают, что у пациентов с развившимся на фоне приема дабигатрана ишемическим инсультом, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ. В настоящее время возможность нейтрализации эффекта ПОАК имеется только для дабигатрана. Дабигатран 150 мг при приеме два раза в сутки — единственный ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ФП [16]. Выбор дозы дабигатрана в соответствии с инструкцией по применению ассоциировано с меньшим, чем на варфарине, риском больших кровотечений, внутривенных и жизнеугрожающих кровотечений. Дабигатран — единственный ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический антагонист, позволяющий нейтрализовать антикоагулянтный эффект, что позволяет выполнить тромболитический в случае развития ишемического инсульта [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демонстрируя клинический опыт применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентки с ИИ перед выполнением ТЛТ, мы показали возможность проведения в экстренных ситуациях данной манипуляции пациентам, принимающих пероральный антикоагулянт дабигатран. Применение специфического антагониста идаруцизумаба возможно сегодня только при применении дабигатрана. На клиническом примере показан благоприятный прогноз и снижение риска инвалидизации пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические Рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2017 г. РКО, рабочая группа по разработке рекомендаций «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» акад. РАН Ревизишвили А.Ш. (г. Москва), акад. РАН Шляхто Е.В. (г. Санкт-Петербург)
2. 2018 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:eXXX-eXXX. DOI: 10.1161/STR.000000000000158.
3. Blood / Schiele et al. - 2013;121:3554-62.
4. Stangier et al. OR 320; представлено на ISTH 2015
5. Прадакса®: КХЛП, 2017
6. Thromb Haemost / Schmohl et al. - 2017;117:269-76.
7. J. Steffel et al. // European Heart Journal (2018) 00, 1-64 doi:10.1093/eurheartj/ehy136
8. Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба / Пудов Е. В., Сухачева Н. Н., Петелина И. С. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):68-71.
9. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва; 2019. 80 с. [Reperfusionnaya terapiya ishemich— eskogo insul'ta. Klinicheskiiprotokol [Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol]. Moscow; 2019. 80 p.] <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/06/NF0014418.pdf>.
10. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion / Diener H. C., Bernstein R., Butcher K. et al. // Int J Stroke. 2017 Jan; 12(1):9-12. doi: 10.1177/1747493016669849.
11. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort / Pollack Jr. C. V., Reilly P. A., van Ryn J. et al.
12. Idarucizumab in dabiga — tran-treated patients with acute ischemic stroke receiving Alteplase: a systematic review of the available evidence / Pikija S., Sztrih L. K., Sebastian Mutzenbach J. et al. // CNSDrugs. 2017 Sep;31(9): 747-757. - doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.
13. Kermer, P., Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany — a national case collection // Int J Stroke. 2017 Jun;12(4):383-391. doi:

10.1177/1747493017701944.

14. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab / Sanak D., Jakubicek S., Cernik D. et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2018 May;89(5): 549-550. – doi: 10.1136/jnnp-2017-316449.

15. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after idarucizumab reversal of dabigatran effect: Analysis of the cases from Taiwan / Fang C. W., Tsai Y. T., Chou P. C. et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Mar;28(3): 815-820. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.029. Epub 2018 Dec 17.

16. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91; Granger C et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 августа 2017

17. 2018 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:eXXX–eXXX. DOI: 10.1161/STR.000000000000158, Diener H-C et al; International Journal of Stroke 0(0) 1–4, J. Steffel et al; European Heart Journal (2018) 00, 1–64 doi:10.1093/eurheartj/ehy136

18. Эндovasкулярное лечение тандемной острой окклюзии внутренней сонной и средней мозговой артерии при остром ишемическом инсульте / Хрипун А. И., Миронков А. Б., Лихарев А. Ю. и др. // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. – Том 119, 3-2, 2019.

19. Новые оральные антикоагулянты (дабигатран) или варфарин? Преимущества и недостатки / Буланов А. А., Солуданов Д. А. // Сборник трудов конференции «Инновации в диагностике и лечении пациентов с неврологическими заболеваниями. От науки к практике», г. Пенза, 27 апреля 2019 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 03.06.2021; одобрена после рецензирования 13.09.2021; принята к публикации 24.09.2021.

The article was submitted 03.06.2021; approved after reviewing 13.09.2021; accepted for publication 24.09.2021.