

ОБЗОРЫ

УДК 616-005.6:616-089+615.015

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.16

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**© Рамазанов Г.Р., Файн А.М., Ахматханова Л.Б., Клычникова Е.В., Кузьмина И.М., Новиков Р.А., Петриков С.С.***ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3**Резюме*

Цель. Расширение знаний о возможности проведения экстренного хирургического вмешательства у пациентов, получающих оральные антикоагулянты.

Методы. Сбор, систематизация и анализ данных современных научных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. В представленном клиническом случае пациентке выполнено экстренное хирургическое вмешательство на фоне приема орального антикоагулянта.

Выводы. У пациентов, принимающих ПОАК могут возникать такие экстренные ситуации как повторные ишемические инсульты, кровотечения, острая хирургическая патология или травмы конечностей, требующие немедленной инактивации антикоагулянтного действия. Выполнение оперативных вмешательств или системной тромболитической терапии у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, допустимо только после инактивации антикоагулянтного действия введением специфического антагониста – идаруцизумаба. Идаруцизумаб быстро и стойко нейтрализует антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата и не обладает протромботическим эффектом.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, кардиоэмболический инсульт, фибрилляция предсердий, идаруцизумаб, дабигатрана этексилат

POSSIBILITY OF EMERGENCY SURGICAL INTERVENTION AGAINST THE BACKGROUND OF ORAL ANTICOAGULANTS**Ramazanov G.R., Fayn A.M., Akhmatkhanova L.B., Klychnikova E.V., Kuzmina I.M., Novikov R.A., Petrikov S.S.***Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3, Bol'shaya Suharevskaya square, 129090, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. Knowledge development of the possibility for emergency surgery in patients receiving oral Anticoagulants.

Methods. Collection, systematization and analysis of data from the scientific literature and the results of own research on the relevant problem.

Results. In the present clinical case, a patient receives anticoagulant therapy with dabigatran etexilate. The patient underwent emergency surgery while the anticoagulant effect was inactivated by taking a specific antagonist.

Conclusion. Patients, who are taking anticoagulants, may experience emergency cases such as repeated ischemic strokes, bleeding, acute surgical pathology or limb injuries. They require immediate inactivation of the anticoagulant effect. Surgical measures or systemic thrombolytic therapy is acceptable only after inactivation of the anticoagulant effect for patients taking dabigatran etexilate. It can be done by the administration of idarucizumab, which is a specific antagonist. Idarucizumab quickly and persistently neutralizes the anticoagulant effect of dabigatran etexilate and does not have a prothrombotic effect.

Keywords: cryptogenic stroke, cardioembolic stroke, atrial fibrillation, idarucizumab, dabigatran etexilate

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой гетерогенное заболевание со множеством этиологических факторов. В случае, когда не удается выявить источник церебральной эмболии, принято говорить о криптогенном инсульте (КИ) или ИИ с неустановленной причиной церебральной эмболии, частота которого составляет 20-40% [9, 7]. Согласно действующим рекомендациям по вторичной профилактике ИИ, пациентам с КИ показано назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК). Установлено, что риск повторного ИИ у больных с КИ достоверно выше, чем у пациентов с установленным патогенетическим вариантом [7]. Наиболее частой причиной КИ является пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), которую в зависимости от длительности и методов ЭКГ мониторинга выявляют у 3,2-30% пациентов с КИ [2]. Так, в исследовании CRYSTAL AF через 12 месяцев от начала инвазивного ЭКГ мониторинга ФП была выявлена у 12,4% пациентов с КИ, а при долгосрочном наблюдении (30 месяцев) – у 30% больных с ранее установленным диагнозом КИ [10]. В случае выявления ФП у пациента с КИ с целью вторичной профилактики ИИ показана замена АСК на пероральный антикоагулянт (ПОАК). В настоящее время назначение ПОАК пациентам с КИ не показано. Подтверждением этому являются результаты двух исследований (RESPECT ESUS и NAVIGATE ESUS), целью которых явилось доказать превосходство ПОАК (ривароксабана и дабигатрана) над АСК у пациентов с КИ [4, 5]. Было установлено, что профиль безопасности, а именно частота кровотечений на фоне применения ПОАК выше, чем у АСК, а эффективность в отношении предотвращения повторных ИИ и/или системной эмболии не превосходит таковую у АСК [4, 4]. В настоящее время доказана безопасность и эффективность в отношении предотвращения повторных ИИ у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий для пяти пероральных антикоагулянтов: варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан [6]. Поскольку длительный прием ПОАК сопряжен с повышенным риском геморрагических осложнений, при выборе оптимального ПОАК необходимо руководствоваться принципом безопасности. Частота клинически значимых кровотечений на фоне приема ПОАК достигает 3%, и в ряде случаев возникает необходимость быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта [3]. С этой целью возможно применение специфического антагониста, способного в кратчайшее время инактивировать действие антикоагулянта. В настоящее время в РФ зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана этексилата – идаруцизумаб, эффективность и безопасность которого подтверждены в исследовании RE-VERSE AD [8]. Согласно данному исследованию, применение идаруцизумаба оправдано при развитии жизнеугрожающих кровотечений и в случае необходимости экстренных хирургических вмешательств у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, так как препарат приводит к быстрому устранению оказываемого дабигатраном антикоагулянтного эффекта.

Цель исследования – расширение знаний о возможности проведения экстренного хирургического вмешательства у пациентов, получающих оральные антикоагулянты.

Методика

Статья посвящена опыту применения специфического антагониста дабигатрана этексилата – идаруцизумаба у пациента, получающего антикоагулянтную терапию в качестве вторичной профилактики ишемического инсульта, в предоперационном периоде в связи с закрытым переломом плечевой кости.

Описание клинического случая

Пациентка 61 года доставлена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского бригадой скорой медицинской помощи с клинической картиной острого нарушения мозгового кровообращения спустя три часа от начала заболевания. При поступлении в неврологическом статусе: сознание ясное (по шкале комы Глазго 15 баллов), левосторонний гемипарез до трех баллов в руке и четырех баллов в ноге, снижение поверхностной чувствительности в левых конечностях, асимметрия мимической мускулатуры и дизартрия. Тяжесть инсульта по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) составила 6 баллов. Артериальное давление 150/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 ударов в минуту, по данным ЭКГ ритм синусовый. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает артериальной гипертензией, постоянную антигипертензивную терапию не получает. В связи с развившейся симптоматикой пациентка до

вызова бригады скорой медицинской помощи самостоятельно приняла ривароксабан 20 мг. С целью исключения внутримозгового кровоизлияния выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга и КТ-ангиография интра- и экстракраниальных артерий (рис. 1), по результатам которых структурных изменений и тромбоза инсульта связанной артерии не выявлено. Балл по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) составил 10. Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах референсных значений. При оценке коагулограммы международное нормализованное отношение (МНО) составило 2,56, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 58,2 секунды. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта составила 80 мл/мин. Учитывая факт приема антикоагулянта (ривароксабана) и результаты коагулограммы, выполнение системной тромболитической терапии противопоказано, тромбэктомия не выполнена ввиду отсутствия тромбоза инсульта связанной артерии. С целью дальнейшего обследования и лечения пациента госпитализирована в палату реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения.

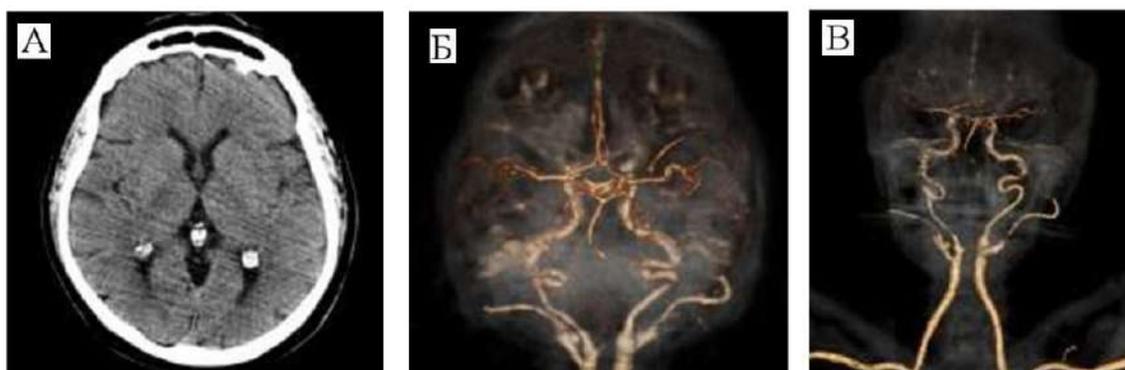


Рис. 1. А – Компьютерная томография головного мозга пациентки, данных ха ишемические изменения не получено. Б – КТ-ангиография интракраниальных сосудов, 3D-реконструкция – церебральные артерии без признаков тромбоза, В – КТ-ангиография экстракраниальных сосудов, 3D-реконструкция – окклюзии не выявлено

При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий выявлен гемодинамически незначимый стеноз левой общей сонной артерии до 20%, по результатам трансторакальной эхокардиографии – гипертрофия миокарда левого желудочка до 14 мм, камеры сердца не дилатированы. Согласно критериям ESUS установлен диагноз криптогенный ишемический инсульт. С целью вторичной профилактики ИИ назначена ацетилсалициловая кислота.

Через 24 ч. пациентке выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявившая множественные очаги острой ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии (рис. 2). С 3-х суток отмечен частичный регресс неврологической симптоматики в виде восстановления речи (NIHSS 5 баллов).

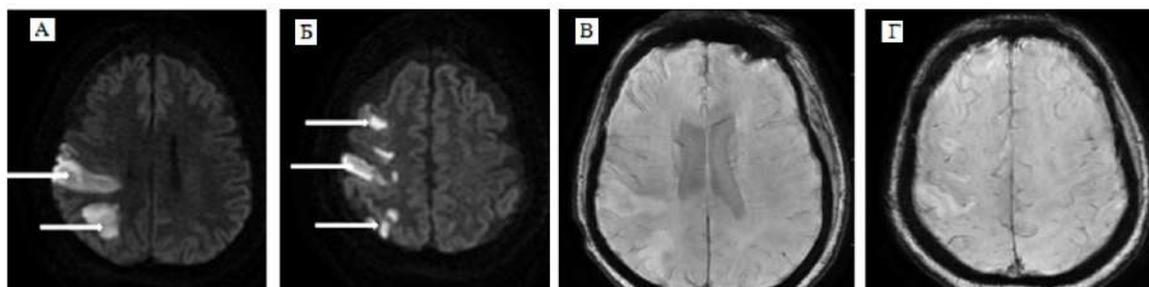


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки: А, Б – диффузионно-взвешенное изображение (режим DWI), стрелками указаны очаги повышения интенсивности сигнала, соответствующие острым ишемическим изменениям. В, Г – режим T2 star weighted angiography, геморрагической трансформации не выявлено

С целью уточнения причины ишемического инсульта пациентке выполнено 24-х часовое мониторирование ЭКГ, где зарегистрированы эпизоды фибрилляции предсердий суммарной продолжительностью до 11 ч. В связи с выявлением фактора кардиоэмболии высокого риска (ФП) пациентке с ранее установленным диагнозом КИ показана отмена АСК и назначение ПОАК. Так как у 30% больных с ИИ и ФП выявляют тромбоз ушка левого предсердия, что является показанием к назначению антагонистов витамина К, пациентке предложено выполнение чреспищеводной Эхо-КГ, от которой больная отказалась. Альтернативным методом верификации внутрисердечных тромбов является КТ сердца с контрастным усилением. Данная диагностическая процедура, на выполнение которой было получено согласие пациентки, патологии со стороны сердца не выявила (рис. 3). Риск кровотечения, рассчитанный по шкале HAS-BLED, составил 3 балла, риск оценки инсульта и системной эмболии по шкале CHA(2)DS(2)-VASc – 5 баллов. Принято решение о проведении вторичной профилактики ИИ у пациентки с впервые выявленной неклапанной формой ФП дабигатраном этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

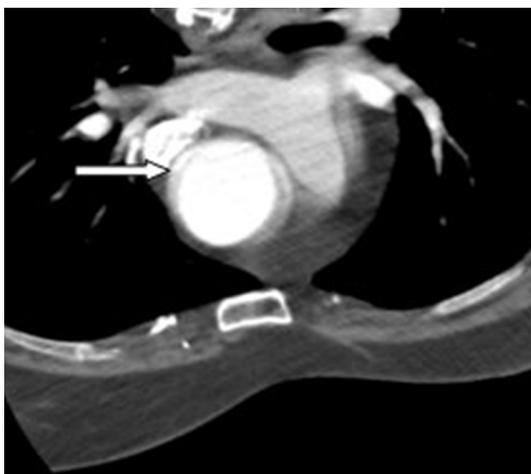


Рис. 3. КТ сердца с внутривенным контрастированием. Тромбоза ушка левого предсердия не выявлено. Признаки пристеночного дефекта контрастирования на уровне дуги аорты (указано стрелкой)

На 4-е сутки госпитализации пациентка по неосторожности упала на левый бок. По результатам рентгенографии был диагностирован закрытый перелом диафиза левой плечевой кости (рис. 4).



Рис. 4. Рентгенография левой плечевой кости, стрелкой указан перелом средней трети плечевой кости с угловым смещением

После консультации травматолога принято решение об экстренном интрамедуллярном остеосинтезе левой плечевой кости. Так как пациентка получала ДЭ, принято решение о применении специфического антагониста – идаруцизумаба. Тромбиновое время составило 64,4 с. Введение идаруцизумаба согласно инструкции по применению препарата выполнено внутривенно последовательно дважды по 2,5 мг в течение 10 мин. Через 5 мин. после окончания введения идаруцизумаба осуществлен забор крови для определения тромбинового времени (ТВ), которое составило 14,9 с. Пациентка подана в операционную, выполнен закрытый интрамедуллярный блокируемый остеосинтез левой плечевой кости штифтом (рис. 5).



Рис. 5. Рентгенография левой плечевой кости поле выполнения интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза штифтом

Спустя 2 ч. от момента введения идаруцизумаба и 1 ч. после хирургического лечения возобновлен приме ДЭ в прежней дозе. На протяжении последующих 24-х ч. осуществляли динамический контроль показателя тромбинового времени (каждые 6 ч.). Через 6 ч. от момента введения идаруцизумаба ТВ составило 15,7 с., спустя 12 ч. – 11 с, через 18 ч. – 58 с, через 24 ч. – 148,6 с. Послеоперационный период протекал без осложнений, признаков кровотечения, а также вентротромботических осложнений не зарегистрировано. На 7 сутки от начала заболевания пациентка выписана из стационара с незначительным неврологическим дефицитом с рекомендацией профилактики повторного ишемического инсульта при помощи дабигатрана этексилата в дозе 150 мг дважды в сутки.

Результаты исследований и их обсуждение

Согласно данным исследований, у 20-40% пациентов с ишемическим инсультом не удается установить причину острого нарушения мозгового кровообращения [9,7]. В таком случае с целью вторичной профилактики ИИ показано применение ацетилсалициловой кислоты. Однако установлено, что риск повторного ИИ у больных с КИ гораздо выше, чем у пациентов с установленным патогенетическим вариантом: кардиоэмболическим, атеротромботическим, лакунарным (30% против 14%, 16% и 2% соответственно) [1, 2]. Так как у значительного количества больных с КИ присутствуют факторы кардиоэмболии высокого и среднего рисков, данной группе пациентов необходимо выполнение продолженного ЭКГ мониторинга с целью поиска пароксизмальной ФП, а также чреспищеводной Эхо-КГ для исключения патологии клапанного аппарата сердца, атеромы дуги аорты, открытого овального окна и тромбоза ушка левого предсердия. Превентивное назначение ПОАК больным с КИ в проведенных исследованиях не показало превосходства над ацетилсалициловой кислотой [4, 5]. Таким образом, назначение ПОАК пациентам с ИИ возможно только после инструментального подтверждения факторов кардиоэмболии высокого риска. В нашем случае у пациентки с изначальным диагнозом КИ при помощи 24-х часового мониторирования ЭКГ была верифицирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и выполнена замена ацетилсалициловой кислоты на дабигатрана этексилат. На фоне приема ПОАК частота развития повторных ИИ и геморрагических осложнений

составляет 0,92% и 3,6%, соответственно [3]. Следовательно, может возникнуть острая необходимость применения специфического антагониста ПОАК. В случае повторного ИИ у пациента, получающего ПОАК, применение специфического антагониста позволит выполнить системную тромболитическую терапию, а в случае развития кровотечения – уменьшить степень его тяжести посредством быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК введением специфического антагониста.

В представленном клинического случае у пациентки, принимающей ДЭ с целью вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта, возникла острая необходимость экстренного хирургического вмешательства по причине перелома левой плечевой кости. При помощи специфического антагониста идаруцизумаба антикоагулянтное действие дабигатрана этексилата было нейтрализовано в течение 10 минут. Нейтрализующее действие идаруцизумаба сохранялось на протяжении 23 часов. Все вышеперечисленное позволило без риска кровотечения выполнить интрамедуллярный остеосинтез плечевой кости пациентке, получавшей дабигатрана этексилат.

Заключение

У пациентов, принимающих ПОАК, могут возникать такие экстренные ситуации как повторные ишемические инсульты, кровотечения, острая хирургическая патология или травмы конечностей, требующие немедленной инактивации антикоагулянтного действия. Выполнение оперативных вмешательств или системной тромболитической терапии у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, допустимо только после инактивации антикоагулянтного действия введением специфического антагониста – идаруцизумаба. Идаруцизумаб быстро и стойко нейтрализует антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата и не обладает протромботическим эффектом.

Литература (references)

1. Рамазанов Г.Р., Магомедов Т.А., Хамидова Л.Т. и др. Этиология криптогенного инсульта. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т.8, №3. – С. 302-314. [Ramazanov G.R., Magomedov T.A., Hamidova L.T. i dr. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'»*. N.V. Sklifosovsky Journal "Emergency medical care" – 2019 – V.8, N3 – P. 302-314. (in Russian)]
2. Bang O.Y., Lee P.H., Joo S.Y. et. al. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke // *Annals of Medicine*. – 2003. – V.54, N2. – P. 227-234.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et. al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – V.361, N12. – P. 1139-51.
4. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D. et. al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – V.380, N20. – P. 1906-1917.
5. Hart R.G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – V.378, N23. – P. 2191-2201.
6. January C.T., Wann L.S., 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 – 2019. – V.140, N2. – e125-e151.
7. Li L., Yiin G.S., Geraghty O.C. et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // *The Lancet Neurology*. – 2015. – V.14, N9. – P. 903-913.
8. Pollack ChV. Jr., Reilly P.A., van Ryn J. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – V.377, N5. – P. 431-441.
9. Putaala J., Nieminen T., Haapaniemi E. et al. Undetermined stroke with an embolic pattern – a common phenotype with high early recurrence risk // *Annals of Medicine*. – 2015. – V.47, N5. – P. 406–413.
10. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S. et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – V.370, N26. – P. 2478-2486.

Информация об авторах

Рамазанов Ганипа Рамазанович – кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Алексей Максимович Файн – доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: fainAM@sklif.mos.ru

Ахматханова Лиана Хаваж-Баудиновна – преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: liana.akhmatkhanova@mail.ru

Клычникова Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: klychnikovaEV@sklif.mos.ru

Ирина Михайловна Кузьмина – кандидат медицинских наук, заведующая научным отделением неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: kuzminaIM@sklif.mos.ru

Роман Анатольевич Новиков – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: novikov-ra@mail.ru

Петриков Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор. Директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.