Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба

Пудов Е.В., Сухачева Н.Н., Петелина И.С.
ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34

Представлено клиническое наблюдение, в котором у пациента 84 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), принимавшего дабигатран по 110 мг 2 раза в день, развился повторный ишемический инсульт (ИИ), вызвавший дизартрию, левосторонний гемипарез, нарушение болевой чувствительности и расстройство координации движений. Через 170 мин с момента развития ИИ для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана был назначен идаруцизумаб и проведена тромболитическая терапия (ТЛТ). Через 24 ч после ТЛТ отмечалось уменьшение показателя шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) с 11 до 8 баллов, а при повторной компьютерной томографии головного мозга выявлен очаг ишемии в левой гемисфере мозжечка с геморрагической трансформацией по типу геморрагического инфаркта I типа. На 19-е сутки ИИ, после регресса геморрагической трансформации, возобновлен прием дабигатрана 110 мг 2 раза в день. Представленное наблюдение, как и данные других авторов, отражающие реальную клиническую практику, подтверждает, что у пациентов с ФП, у которых развивается ИИ на фоне приема дабигатрана, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ.

Ключевые слова: *дабигатран; идаруцизумаб; тромболитическая терапия; специфический антагонист.*
Контакты: *Евгений Валерьевич Пудов;* ***pudov.eu@gmail.com***
Для ссылки: *Пудов ЕВ, Сухачева НН, Петелина ИС. Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):68–71.*

The first experience with thrombolytic therapy for cerebral infarction in the Russian Federation after the use of idarucizumab

Pudov E.V., Sukhacheva N.N., Petelina I.S.
City Clinical Hospital Five, Nizhny Novgorodsky District, Nizhny Novgorod, Russia
34, Nesterov St., Nizhny Novgorod 603005

The paper describes a clinical case in which an 84-year-old patient with non-valvular atrial fibrillation (AF) who took dabigatran 110 mg twice a day developed recurrent ischemic stroke (IS) that caused dysarthria, left-sided hemiparesis, pain sensitivity and movement coordination impairments. At 170 minutes after IS development, idarucizumab was prescribed and thrombolytic therapy (TLT) was performed to neutralize the anticoagulant effect of dabigatran. At 24 hours after TLT, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were observed to decrease from 11 to 8; and repeated brain computed tomography revealed an ischemic focus in the left cerebellar hemisphere with hemorrhagic transformation to hemorrhagic heart attack type I. On day 19 of IS following the reversal of hemorrhagic transformation, dabigatran was resumed at a dose 110 mg twice a day.
The described case, as well as other authors' data that reflect real clinical practice, confirms that the administration of idarucizumab is safe and allows TLT to be performed in patients with AF who develop IS while taking dabigatran.

Keywords: *dabigatran; idarucizumab; thrombolytic therapy; specific antagonist.*
Contact: *Evgeny Valeryevich Pudov;* ***pudov.eu@gmail.com***
For reference: *Pudov EV, Sukhacheva NN, Petelina IS. The first experience with thrombolytic therapy for cerebral infarction in the Russian Federation after the use of idarucizumab. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):68–71.*
DOI: *10.14412/2074-2711-2020-1-68-71*

В настоящее время не витамин-К-зависимые новые оральные антикоагулянты (НОАК) широко используются для профилактики ишемического инсульта (ИИ) и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [1, 2]. Было показано, что НОАК более эффективны и безопасны, чем варфарин [3]. В 2018 г. в Российской Федерации был официально зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана – идаруцизумаб (Праксбайнд®). Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab) и показан для немедленной нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана при угрожающем жизни кровотечении или экстренном вмешательстве/процедуре, что позволяет быстро нормализовать параметры системы свертывания крови [4–6]. В последние годы появилось много сообщений об использовании идаруцизумаба в реальной клинической практике для нивелирования эффекта дабигатрана у больных с ИИ, которым показана экстренная тромболити-

ческая терапия (ТЛТ) [7–12]. 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 [13].

Приводим клиническое наблюдение, в котором впервые в Российской Федерации пациенту с ИИ перед выполнением ТЛТ для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана введен идаруцизумаб.

***Больной Г.**, 84 лет, поступил 15.11.2019 г. в 11 ч 45 мин в первичное сосудистое отделение на базе Городской клинической больницы № 5 Нижнего Новгорода с жалобами на нарушения речи, координации движений и слабость в левых конечностях. Со слов родственников, пациент заболел 15.11 в 10 ч 30 мин, когда появились указанные жалобы.*

Из анамнеза известно, что пациент около 20 лет страдает гипертонической болезнью, в 2017 г. перенес ИИ с хорошим восстановлением – при выписке 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS). Тогда же у пациента была впервые выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) и с целью вторичной профилактики ИИ назначен дабигатран 110 мг 2 раза в сутки.

***При поступлении:** состояние средней тяжести, пациент нормального телосложения, кожные покровы бледные, цианоз губ. Дыхание жесткое, хрипов нет, число дыханий 18 в минуту. Границы сердца умеренно расширены влево, тоны сердца приглушены, ритм неправильный, частота сердечных сокращений – 80 в минуту, артериальное давление – 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, отеков нет.*

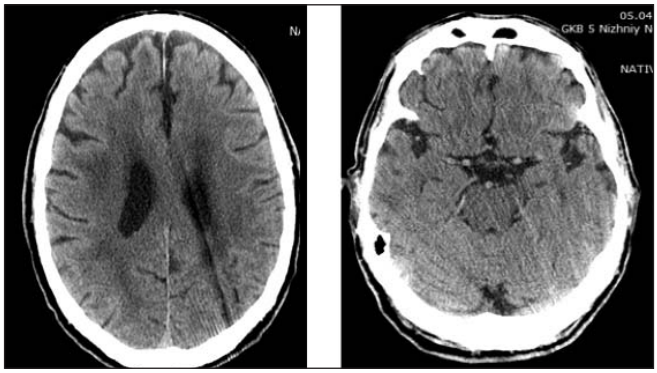

Рис. 1. *КТ головного мозга при поступлении: отсутствие ишемических изменений*

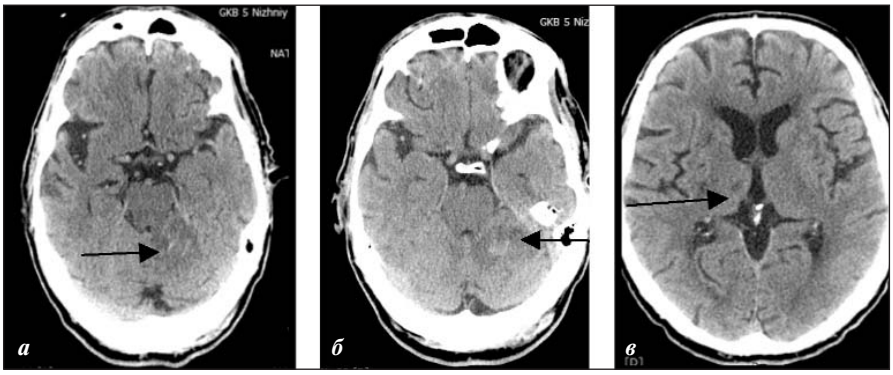

Рис. 2. *КТ головного мозга через 24 ч после ТЛТ: а – ишемический очаг в левой гемисфере мозжечка (стрелка); б – геморрагическая трансформация очага инфаркта в левой гемисфере мозжечка по типу ГИ I (стрелка); в – очаг ишемии в правом таламусе (стрелка)*

Пациент оглушен (значение по шкале комы Глазго – 14 баллов). Продуктивному речевому контакту плохо доступен, на вопросы отвечает неразборчиво из-за речевых нарушений, инструкции выполняет. Менингеальных симптомов нет. Зрачки равной величины, прямая и содружественная реакции на свет сохранены. Диплопия при взгляде влево, объем движений глазных яблок полный. Центральный парез мышц лица слева. Сильная дизартрия, глотание и фонация не нарушены. Легкий левосторонний гемипарез. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены слева, симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно, левыми – с промахиванием и интенцией. Гемиигнорирование слева в одной модальности (сенсорной). Значение по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) – 11 баллов. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявлено (рис. 1).

Принимая во внимание острое начало заболевания, данные анамнеза (постоянная форма ФП, перенесенный ИИ), наличие неврологической симптоматики, у пациента диагностирован повторный ИИ в вертебробазилярной системе. С учетом ранних сроков заболевания (поступил в пределах «терапевтического окна») пациенту было показано проведение ТЛТ. Единственным противопоказанием для ТЛТ явилось применение дабигатрана. Время приема последней дозы препарата было неизвестно (выяснить это у пациента не представлялось возможным в связи с сильной дизартрией). Для оценки наличия антикоагулянтного эффекта дабигатрана было определено тромбиновое время (ТВ), значение которого находилось за пределами верхней границы референсного диапазона и составляло 80 с (при норме 14–20 с). Исследована также функция почек: значение клиренса креатинина по Кокрофту–Голту – 54 мл/мин, что свидетельствовало о хронической болезни почек 3а стадии.

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 13 ч 20 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 был выполнен анализ крови для повторного определения ТВ и начато проведение ТЛТ алтеплазой (Актилизе®) по стандартной схеме из расчета 0,9 мг/кг массы тела (суммарная доза препарата – 72 мг). Через 20 мин после введения алтеплазы был получен результат анализа на ТВ, который выявил снижение этого показателя до 18,6 с, после чего ТЛТ была продолжена.

По данным КТ головного мозга, выполненной через 1 сут после ТЛТ, обнаружен очаг ишемии в левой гемисфере мозжечка размером около 36×10×28 мм (рис. 2, а), с геморрагической

трансформацией в виде геморрагического инфаркта (ГИ) I типа, с небольшими петехиями по краям инфаркта (рис. 2, б), также в таламусе справа имелся еще один очаг ишемии размером 9×4×5 мм (рис. 2, в).

Согласно определению клинического улучшения, на фоне ТЛТ показатель NIHSS должен уменьшиться как минимум на 4 балла в 1-е сутки, чего у нашего пациента не наблюдалось. Однако было отмечено уменьшение значения NIHSS с 11 до 8 баллов. Наличие геморрагической трансформации по типу ГИ I свидетельствовало о хорошей реканализации инфаркт-зависимой артерии после ТЛТ.

С целью контроля за геморрагической трансформацией на 7-е сутки заболевания была проведена КТ головного мозга: в прежнем объеме сохранялись петехии по краям инфаркта, но также стал более четко определяться субкортикальный очаг ишемии в правой теменной области размером 22×12×16 мм в бассейне правой средней мозговой артерии (рис. 3). Наличие еще одного очага инфаркта в правой теменной доле у нашего пациента полностью объясняло развитие левостороннего гемипареза в начале заболевания.

При КТ-ангиографии сосудов мозга и шеи обнаружены гипоплазия правой позвоночной артерии и небольшие стенозы правой внутренней сонной артерии на 25% и устья левой средней мозговой артерии на 25%, что позволило исключить атеротромботический подтип ИИ.

Таким образом, у пациента развился повторный мультифокальный ИИ в вертебробазилярной системе с двух сторон и в бассейне правой средней мозговой артерии, кардиоэмболического генеза на фоне постоянной формы ФП.

Рис. 3. *КТ головного мозга: субкортикальный очаг ишемии в правой теменной области (стрелка)*

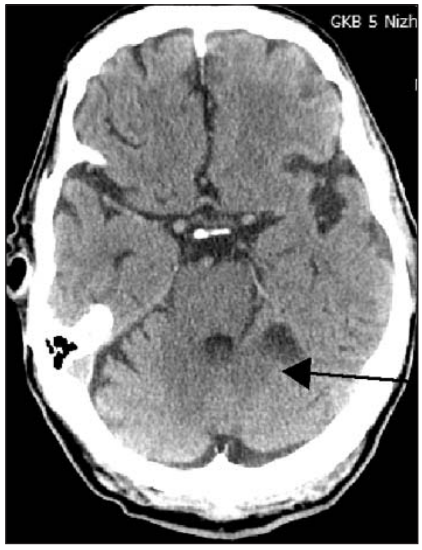

Рис. 4. *КТ головного мозга: регресс геморрагической трансформации в левой гемисфере мозжечка (стрелка)*

КТ головного мозга, выполненная на 19-е сутки заболевания, показала регресс геморрагической трансформации в левой гемисфере мозжечка (рис. 4). Также отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде уменьшения до 4 баллов по NIHSS.

Учитывая, что у пациента развился повторный кардиоэмболический инсульт, основной причиной которого явился нерегулярный прием антикоагулянта (больной периодически пропускал один из приемов препарата), с больным и его родственниками была проведена разъяснительная беседа о важности соблюдения режима лечения, после чего принято решение о возобновлении терапии дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в день на 19-е сутки заболевания.

Пациент выписан из стационара на 21-е сутки с показателем mRS 3 балла и направлен на второй этап реабилитации.

Заключение

В ситуациях жизнеугрожающего, неконтролируемого кровотечения, экстренных вмешательств или процедур может потребоваться немедленное нивелирование антикоагулянтного эффекта дабигатрана с помощью идаруцизумаба. Представленное наблюдение, как и данные других авторов, отражающие реальную клиническую практику [7–12], подтверждают, что у пациентов с ФП, у которых развивается ИИ на фоне приема дабигатрана, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ. В настоящее время возможность нейтрализации эффекта НОАК имеется только для дабигатрана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Garber JL, Willenborg KL, Rose AE. Analysis of anticoagulant prescribing in nonvalvular atrial fibrillation and development of a clinical tool for guiding anticoagulant selection. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Aug;40(2):248-54. doi: 10.1007/s11239-015-1223-5.
2. Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiplatelet therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Rev.* 2016 Sep-Oct;24(5):218-23. doi: 10.1097/CRD.0000000000000088.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin inpatients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
4. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
5. Ansell JE. Reversing the effect of oral anticoagulant drugs: established and newer options. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016 Jun;16(3):163-70. doi: 10.1007/s40256-016-0162-7.
6. Ревишвили АШ, Шляхто ЕВ, Замятин МН и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018;(92):59-72. [Revishvili ASh, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliation document of the interdisciplinary group of experts. *Vestnik aritmologii.* 2018;(92):59-72. (In Russ.)].
7. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomyin patients treated with dabigatranwith acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke.* 2017 Jan;12(1):9-12. doi: 10.1177/1747493016669849. Epub 2016 Sep 30.
8. Pollack Jr. CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort

analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5): 431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11.
9. Pikija S, Sztriha LK, Sebastian Mutzenbach J, et al. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving Alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs.* 2017 Sep;31(9): 747-757. doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.
10. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumabin cases of ischemictroke or intracranial hemorrhage in Germany – a national case collection. *Int J Stroke.* 2017 Jun;12(4):383-391. doi: 10.1177/ 1747493017701944. Epub 2017 Mar 24.
11. Sanak D, Jakubicek S, Cernik D, et al. Intravenous thrombolysis in patientswith acuteischemic stroke after areversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 May;89(5): 549-550. doi: 10.1136/jnnp-2017-316449. Epub 2017 Oct 6.
12. Fang CW, Tsai YT, Chou PC, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic strokeafteridarucizumabreversal of dabigatran-effect: Analysis of the cases from Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Mar;28(3): 815-820. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.029. Epub 2018 Dec 17.
13. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва; 2019. 80 с. [*Reperfuzionnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. Klinicheskii protokol* [Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol]. Moscow; 2019. 80 p.] https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/06/NF0014418.pdf

Поступила 20.01.2020

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.