

Опыт применения в России идаруцизумаба – специфического антагониста дабигатрана

Т. Б. Печерина, к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии¹
М. В. Ларионов, к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации, н.с. лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов¹

Д. С. Хан, гл. внештатный специалист по острым нарушениям мозгового кровообращения Минздрава Приморского края, врач-невролог, зав. отделением для больных острым нарушением мозгового кровообращения²

Л. А. Шпагина, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации³, гл. врач⁴

Е. В. Пудов, к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения⁵

О. Л. Барбараш, д.м.н., член-корр. РАН, директор¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²РСК ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», г. Владивосток

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

⁴ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск

⁵ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород

Experience of using idarucizumab, specific antagonist of dabigatran, in Russia

T. B. Pecherina, M. V. Larionov, D. S. Khan, L. A. Shpagina, E. V. Pudov, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk; City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod; Russia

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий. Доказано, что наличие ФП увеличивает риск развития инсульта в пять раз относительно популяции людей без ФП. Одним из важных вопросов в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий является управление риском тромбоэмболических осложнений, а именно оптимальный подбор антикоагулянтной терапии. Большинство пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) представляют собой эффективное и безопасное средство у больных с неклапанной ФП в сравнении с варфарином. Однако и при применении новых ПОАК имеется доказанный риск кровотечений, который варьирует от незначительного до угрожающего жизни. В настоящее время существуют утвержденные неспецифические стратегии реверсии и восполнения факторов свертывания, связанные с применением ПОАК, с определенными показаниями у пациента с тяжелым или угрожающим жизни кровотечением, экстренными хирургическим вмешательством или перед тромболитической терапией. В последние годы активно изучаются и специфические антагонисты ПОАК. Из таких препаратов в России одобрен только идаруцизумаб (регистрация лекарственного средства в России с сентября 2018 года), что делает более безопасным использование дабигатрана в реальной клинической практике. В статье представлены клинические случаи, иллюстрирующие эффективность применения специфического антагониста дабигатрана этексилата (идаруцизумаба) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. На клинических примерах проиллюстрированы сложности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и геморрагическими осложнениями на фоне приема пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, геморрагические осложнения, пероральные антикоагулянты, идаруцизумаб.

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmias in clinical practice. It has been proven that the presence of AF increases the risk of stroke by five times relative to the population of people without AF. One of the important issues in the management of patients with atrial fibrillation is the management of the risk of thromboembolic complications, namely the optimal selection of anticoagulant therapy. Most oral anticoagulants (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) are the most effective and safest drug in patients with nonvalvular AF compared to warfarin. However, even with the use of new oral anticoagulants, there is a proven risk of bleeding, which ranges from minor to life-threatening. Currently, there are approved non-specific strategies for reversing and replenishing clotting factors associated with the use of oral anticoagulants, with certain indications in a patient with severe or life-threatening bleeding, emergency surgery, or before thrombolytic therapy. Over the past few years, specific oral anticoagulants antagonists have been actively studied. Of the specific oral anticoagulants antagonists, only idarucizumab has been approved in Russia (registration of the drug in Russia since September 2018), which makes it safer to use dabigatran in real clinical practice. The article presents clinical cases illustrating the effectiveness of the use of a specific antagonist dabigatran etexilate (idarucizumab) in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Clinical examples illustrate the difficulties of managing patients with atrial fibrillation and hemorrhagic complications while taking oral anticoagulants.

Key words: atrial fibrillation, hemorrhagic complications, oral anticoagulants, idarucizumab.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в мире составляет приблизительно 3 % среди лиц старше 20 лет, достигая большей распространенности у пожилых па-

циентов (15 %), а также у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью (СН), ишемической болезнью сердца, поражением клапанов, ожирением, сахарным

диабетом, хронической обструктивной болезнью легких и хронической болезнью почек [1–3]. Кроме того, прогнозируется, что число пациентов с ФП в ближайшие годы резко

возрастет [1–3]. Помимо этой эпидемиологической важности, ФП ассоциирована с ухудшением качества жизни, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, тромбоэмболическими осложнениями, госпитализациями, увеличением тяжести СН и двукратным увеличением риска внезапной смерти. Доказано, что наличие ФП увеличивает риск развития инсульта в пять раз относительно популяции людей без ФП [1–3]. Кроме того, риск развития инсульта при ФП увеличивается с возрастом: на 1,5 % у лиц в возрасте 50–59 лет, и на 23,5 % в возрастной группе 80–89 лет. В ранее проведенных исследованиях определено, что у 20–30 % пациентов с ишемическим инсультом диагностируется ФП до, во время или после ишемического события. По данным рандомизированных клинических исследований, у пациентов с ФП средняя годовая частота инсультов составляет около 1,5 %, а годовая смертность у пациентов на фоне приема антикоагулянтов составляет около 3,0 % [3–6].

До сих пор краеугольным камнем управления риском тромбоэмболических осложнений остается оптимальный подбор антикоагулянтов. За прошедшие годы было разработано несколько систем стратификации риска тромбоза и кровотечений для пациентов с ФП, позволяющих практическому врачу принять решение в формировании программы тромбопрофилактики. Так, утвержденными инструментами оценки риска кровотечений является шкала HAS-BLED и для оценки риска тромбоэмболических осложнений – шкала CHA2DS2-VASc [7, 8]. Поскольку известно, что применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) снижает частоту возникновения инсульта при ФП, своевременная диагностика и использование ПОАК крайне важны для профилактики тромбоэмболических осложнений [7].

ПОАК включают в себя следующие классы лекарственных препаратов: прямой ингибитор тромбина (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови (аписабан, ривароксабан, эдоксабан). Большинство ПОАК (дабигатран, аписабан, ри-

вароксабан) представляют собой наиболее эффективное и безопасное средство у больных с неклапанной ФП в сравнении с варфарином [8]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что риск кровотечений у пациентов, принимающих варфарин, составляет от 0,4 до 7,2 % в год и прямо коррелирует со значением международного нормализованного отношения (МНО) [8]. При этом, по данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, определено, что ПОАК не уступают варфарину в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, вместе с тем имеют более низкий риск развития кровотечений, в основном обусловленный отсутствием необходимости регулярного антикоагулянтного мониторинга [9, 10]. Однако и при применении новых ПОАК имеется доказанный риск кровотечений, который варьирует от незначительного до угрожающего жизни [11, 12]. В настоящее время в ургентной медицине существуют утвержденные неспецифичные стратегии реверсии и восполнения факторов свертывания, связанные с применением ПОАК, с определенными показаниями у пациента с тяжелым или угрожающим жизни кровотечением, экстренными хирургическими вмешательствами или перед тромболитической терапией.

В течение последних нескольких лет активно изучаются специфические антагонисты ПОАК. Так, для дабигатрана специфическим антагонистом является идаруцизумаб, для ингибиторов Ха-фактора свертывания крови – Андексанет альфа, различные концентраты протромбинового комплекса показаны для инактивации антикоагулянтного эффекта варфарина. Из специфических антагонистов ПОАК в России одобрен только идаруцизумаб (регистрация лекарственного средства в России с сентября 2018 года), что делает более безопасным использование дабигатрана в реальной клинической практике [13]. До появления идаруцизумаба лечение пациентов с кровотечениями или перед экстренным оперативным вмешательством, принимающих дабигатран, ограничивалось неспецифическими

эмпирическими подходами (например, введение компонентов крови или ожидание снижения антикоагулянтной активности дабигатрана). Неспецифичные подходы по-прежнему используются в клиниках, где нет утвержденных конкретных реверс-агентов, а также при кровотечениях, связанных с ПОАК, для которых нет конкретных специфичных зарегистрированных антидотов [14].

Дабигатрана этексилат – прямой пероральный конкурентный и обратимый ингибитор свободного и связанного тромбина, который предотвращает переход растворимого фибриногена в фибрин, тем самым подавляя коагуляцию. Дабигатран относится к пролекарству, которое превращается в активную форму посредством гидролиза, катализируемого эстеразой [15]. Препарат одобрен для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии, снижения риска инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП, а также послеоперационной тромбопрофилактики. Регулярный мониторинг антикоагулянтной активности не требуется, если дабигатран применяется в соответствии с рекомендациями производителя. Дабигатран продлевает тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). ТВ, АЧТВ и ЭВС можно косвенно использовать для оценки концентрации препарата в сыворотке. При этом степень повышения АЧТВ нелинейно коррелирует с концентрацией дабигатрана, и это особенно неточно при более высоких концентрациях препарата [16]. В ранее проведенных исследованиях доказано, что применение дабигатрана ассоциируется с меньшей частотой кровотечений в сравнении с варфарином. Лучший профиль безопасности, относительная простота назначения и дальнейшего наблюдения пациентов в сравнении с варфарином привели к тому, что прямые пероральные антикоагулянты, в том числе дабигатран, стали назначаться значительно шире, чем ранее [17]. Однако любое применение антикоагулянтов ассоциировано с риском кровотечений.

Идаруцизумаб (Праксбайнд, Берингер Ингельхайм) представляет собой Fab-фрагмент гуманизованного моноклонального антитела, предназначенного для устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Идаруцизумаб активно связывается с ацилглюкуронидными метаболитами дабигатрана, как со свободным, так и связанным тромбином и его метаболитами, при этом его сродство к молекуле дабигатрана в 350 раз выше, чем у тромбина [17]. Его действие высокоспецифично – препарат не связывается с другими факторами свертывания и тромбоцитами. Соответственно идаруцизумаб не оказывает протромботического действия. Формирующиеся комплексы «дабигатран – идаруцизумаб» характеризуются большой устойчивостью и низкой скоростью распада [16]. После введения двух болюсов идаруцизумаба с интервалом, не превышающим 10 минут, концентрация свободного дабигатрана в плазме падает практически сразу (связывается 99 % свободного препарата), что влечет за собой быструю нормализацию показателей, отражающих антикоагулянтную активность дабигатрана [16]. В некоторых случаях значения этих показателей после введения идаруцизумаба превышают норму, что говорит об остаточной активности дабигатрана, поступающего в плазму из периферических тканей, или о других клинических ситуациях, например присутствии иных лекарственных средств или трансфузионной коагулопатии. В большинстве случаев двух доз идаруцизумаба по 2,5 г бывает достаточно, чтобы нейтрализовать действие дабигатрана на 24 часа. Однако у небольшого числа пациентов отмечается восстановление концентрации свободного дабигатрана и удлинение времени свертывания (и прочих показателей коагулограммы, описанных выше) в более ранние сроки [16].

В настоящей статье описаны четыре клинических случая, демонстрирующих успешность применения идаруцизумаба в реальной клинической практике в российских центрах. Материал для статьи собран и проанализирован по итогам под-

писанного пациентами информированного согласия, а также в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации.

Клинический случай 1

Пациентка К., 58 лет, 21.05.2020 поступила в кардиохирургическое отделение НИИ КПССЗ для планового оперативного вмешательства (эндоваскулярного протезирования аортального клапана) с диагнозом «приобретенный порок сердца. Аортальный порок. Критический стеноз аортального клапана. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ХСН IIА функциональный класс II (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ – 70 %)».

При поступлении в стационар отмечала следующие жалобы: одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, периодические эпизоды учащенного сердцебиения, отеки нижних конечностей.

Анамнез заболевания: артериальная гипертензия (АГ) более 5 лет с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст. По итогам обследования установлен диагноз гипертонической болезни. В течение 5 лет – пароксизмальная форма ФП. В 2015 году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения с обратимым неврологическим дефицитом. С этого же года стала отмечать одышку смешанного характера, ввиду чего проведено трансторакальное эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование, по результатам которого диагностирован приобретенный порок сердца – стеноз аортального клапана (АК). В этом же году консультирована кардиохирургом – показана консервативная тактика ведения. В последующем за медицинской помощью не обращалась. С 2019 года стала отмечать нарастание одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, ежемесячные пароксизмы ФП (медикаментозное восстановление синусового ритма). В 2019 году проведена коронароангиография – окклюзи-

онно-стенотических поражений коронарных артерий не выявлено. При повторном проведении Эхо-КГ определены показания к эндоваскулярной имплантации аортального клапана.

Пациентка регулярно получала терапию: диуретическую, антиаритмическую, гипогликемическую, гипотензивную, антикоагулянтную (дабигатран 150 мг два раза в день).

Кроме того, проводилась медикаментозная коррекция гипергликемии.

При определении показаний для длительной антикоагулянтной терапии на фоне ФП неклапанного генеза определены степень риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также риск кровотечений согласно шкале HAS-BLED.

Риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 баллов. Риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 балла.

Расчетное значение скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Гаулта составило 66 мл/мин./1,73м²).

При поступлении состояние удовлетворительное, пациентка повышенного питания, рост 170 см, вес 85,0 кг. Пульс ритмичный, ЧСС – 60 уд./мин. Сатурация – 98 %. Выслушивается систолический шум в точке проекции аортального клапана, а также в точке Боткина-Эрба и над мечевидным отростком (в точке проекции трикуспидального клапана). Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

В рамках стандарта предоперационной подготовки 19.05.2020 выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), выявлены признаки атрофического гастрита.

По результатам общего анализа крови (21.05.2020) признаков анемии нет (гемоглобин – 133 г/л, эритроциты – $4,25 \times 10^{12}/л$), имеется умеренная тромбоцитопения неясного генеза (тромбоциты $117 \times 10^9/л$) (табл. 1).

Во время плановой госпитализации в НИИ КПССЗ проведена Эхо-КГ – сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная; стеноз и недостаточность АК (размер ФК – 2,1 см, $V_{\max}$ – 464 см/с. $V_{\text{ср.}}$ – 293 см/с. $P_{\max}$ – 86 мм рт. ст. $P_{\text{ср.}}$ –

Таблица 1
Результаты общего анализа крови

Параметр	21.05.20	27.05.20	29.05.20 12:06	30.05.20 05:02	31.05.20	01.06.20	25.06.20
СОЭ, мм/ч	24	42	21	45	42	37	18
Гемоглобин, г/л	133	99	71	106	98	103	130
Гематокрит, %	40,4	30,2	22,7	33,1	30,0	31,2	39,3
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,25	3,21	2,37	3,43	3,19	3,29	4,24
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,1	14,3	15,3	26,4	12,9	13,2	3,33
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	117	107	158	170	106	90	131

Таблица 2
Результаты коагулограммы

Параметр	Референсный интервал	26.05.20 17:02	27.05.2020	29.06.20 16:30	29.05.2020 21:57	30.05.2020 01:24	30.05.2020 19:32
МНО	0,80–1,25	1,11	1,24	4,46	4,52	1,17	2,96
Протромбин по Квику	70,0–130,0	88,0	65,2	5,7	5,7	73,4	14,7
Тромбиновое время	14,0–16,0	15,3	16,0	>30	> 30	15,2	13,8
Фибриноген	2,0–4,0	2,8	2,5	1,9	1,6	4,4	4,4
РФМК	0,00–3,50	3,8	5,6	4,7	4,5	5,0	6,0
АЧТВ	26,0–36,0	30,9	33,8	> 180	> 180	28,7	75,1

42 мм рт. ст., регургитация II степени), кальциноз АК III–IV степени; относительная недостаточность трикуспидального клапана; умеренная легочная гипертензия (40 мм рт. ст.).

В предоперационном периоде состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляла, по электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 50 уд./мин. Дабигатран был отменен за 48 часов до оперативного вмешательства.

26.05.2020 проведено эндоваскулярное протезирование аортального клапана транскатетерным аортальным клапаном ACURATEL R 26 мм (26.05.2020). В раннем послеоперационном периоде состояние стабильное, тяжесть состояния обусловлена объемом оперативного вмешательства, сердечной недостаточностью.

С 27.05.2020 возобновлен прием дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день, а также назначен ингибитор протонной помпы (внутривенно).

29.05.2020 в 12:00 у пациентки появилась рвота «кофейной гущей», в экстренном порядке проведено ФГДС, по результатам которого выявлены геморрагические эрозии желудка, острая язва антрального отдела желудка (вероятнее, стрессорного генеза), с признаками состоявшегося кровотечения. Дабигатран отменен.

По общему анализу крови отмечается прогрессивное снижение гемоглобина (71 г/л – на 46,6% от исходного значения) и эритроцитов ($2,37 \times 10^{12}/л$), (табл. 1). Ввиду нестабильности гемодинамики, нарастающих признаков анемии и сохраняющейся гипокоагуляции пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации, где проводилась гемотрансфузия (с целью увеличения кислородной емкости крови) – семь доз эритроцитарной массы, а также трансфузия свежесмороженной плазмы (СЗП) – семь доз (с целью коррекции гипокоагуляции как неспецифичная стратегия реверсии коагуляции и восполнения факторов свертывания). Однако, несмотря на трансфузию СЗП, показатели коагулограммы демонстрируют гипокоагуляцию (табл. 2).

По данным контрольного ФГДС от 30.05.20 в 00:20, отмечаются признаки продолжающегося желудочно-кишечного кровотечения. В связи с клиникой продолжающегося кровотечения и сохраняющейся гипокоагуляции (табл. 2) пациентке введен концентрат протромбинового комплекса в дозе 1 200 ЕД с целью восполнения факторов свертывания крови; с целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабига-

трона принято решение о введении его специфического антагониста – идаруцизумаба. 30.05.2020 в 00:30 в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза идаруцизумаба составила 5 г (два флакона по 2,5 г объемом 50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно два раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5–10 мин. После введения идаруцизумаба были выполнены общий анализ крови, а также коагулограмма. В таблице представлены показатели коагулограммы в динамике периода госпитализации. Уже через час после введения второй дозы идаруцизумаба отмечена нормализация показателей коагулограммы (табл. 3). При повторной ФГДС (30.05.2020 в 10:00) признаков продолжающегося кровотечения нет, язвенный дефект прикрыт тромбом.

Пациентка выписана с улучшением на 27-е сутки на этап реабилитации. При выписке из стационара, помимо немедикаментозных методов вторичной профилактики, была назначена гипотензивная, антиаритмическая, диуретическая, гипогликемическая терапия. В качестве антикоагулянта был назначен варфарин в дозе 2,5 мг, так как ранее имплантирован протез аортального клапана.

Клинический случай 2

Больная Б., 69 лет, поступила 02.03.2020 в 14:41 мин в региональный сосудистый центр Приморской краевой клинической больницы № 1 г. Владивостока с жалобами на онемение и преходящее нарушение движений в правых конечностях, легкое нарушение речи. Со слов пациентки, почувствовала ухудшение состояния в 12:40, когда внезапно появилась слабость в правых конечностях, онемение, не смогла говорить по телефону. На момент поступления в стационар бригадой скорой медицинской помощи отмечены положительная динамика, восстановление движения в правых конечностях, восстановление речи.

Анамнез заболевания: длительность ФП более 5 лет, у кардиолога наблюдалась нерегулярно, принимала ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. Осенью 2019 года по совету соседки перешла на прием дабигатрана, однако с целью экономии стала принимать раз в день в дозе 150 мг. Последний прием препарата был утром 02.30.2020. Также из анамнеза известно, что более 5 лет – повышение АД до 190/90 мм рт. ст. Принимала Лозартан, 100 мг/сут., АД контролировала нерегулярно. В 2017 году перенесла ишемический инсульт с хорошим восстановлением – при выписке 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS).

При поступлении состояние средней тяжести, пациентка повышенного питания, рост 155 см, вес 79,5 кг. Кожные покровы бледные, сухие. АД – 130/80 мм рт. ст. Пульс неритмичный, 130 уд./мин. Сатурация – 97%. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 раз/мин. Тоны сердца глухие, неритмичные. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Дизурических явлений нет. Мочеиспускание самостоятельное. Периферических отеков нет.

Сознание ясное, доступна контакту, выполняет команды, речепродукция сохранена. По шкале комы Глазко (ШКГ) – 15 баллов. Отмечается умеренная дизартрия. Определяется умеренная гипостезия в правых конечностях. Значение по шкале тяжести

инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) – 2 балла. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга, имеются ранние признаки ишемического инсульта в бассейне СМА слева: симптом гиперденсной СМА слева, симптом точки; фокальная гипоплотность островка и внутренней капсулы слева.

Данные по исследованию показателей крови: МНО – 1,28; АЧТВ – 54,3 с; глюкоза – 6,26 ммоль/л; тромбоциты – 432×10^9 /л; креатинин – 64,8 мкмоль/л (значение СКФ по Кокрофту–Гаулту – 84 мл/мл).

Учитывая слабую выраженность симптомов (NIHSS менее 4 баллов), быстрое улучшение состояния, было принято решение ТЛТ не проводить. В связи с чем тромбиновое время не определялось.

В 15:30 (через 50 минут с момента поступления пациентки в стационар) произошла отрицательная динамика: нарастание пареза в правых конечностях до 4 баллов, углубление моторной афазии, появление выраженной асимметрии лица справа и пареза вправо, тяжесть инсульта по шкале NIHSS – 6 баллов.

Поскольку пациентка находилась в терапевтическом окне (с момента появления первых симптомов прошло 2 часа 50 минут) и было известно, что она утром принимала дабигатран, для оценки антикоагулянтного эффекта препарата и определения показаний к проведению ТЛТ был немедленно произведен забор крови для исследования тромбинового времени (ТВ). Через 20 минут, в 15:50, состояние больной ухудшилось: уровень сознания – до глубокого оглушения, парез в правых конечностях – до 1–2 баллов, тотальная афазия, выраженная асимметрия лица справа, неглект справа. Показание ТВ значительно превышало границы референсного диапазона и составляло 189 с (при норме 14–22 с).

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 16:00 был введен специфический антагонист идаруцизумаб. Препарат вводился внутривенно в рекомендуемой дозе 5 г, последовательно два раза по 2,5 г (50 мл) в течение 10 минут.

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 на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата – 67,5 мг). Через 20 минут после введения алтеплазы был получен результат анализа на ТВ, который выявил снижение этого показателя до 21,6 с, после чего ТЛТ была продолжена.

Через сутки после ТЛТ на контрольной КТ головного мозга в лобно-теменной области левого полушария была выявлена гиподенсивная зона размерами 59 × 32 мм.

На фоне ТЛТ в течение суток показатель NIHSS уменьшился до 11 баллов. Была назначена терапия: базисная (антигипертензивная, антиагреганты, гиполипидемическая, цитопротекторы, профилактика тромбоэмболических осложнений [НМГ, перемежающаяся пневмокомпрессия]), реабилитационные мероприятия (вертикализация, кинезотерапия, занятия с логопедом).

Поскольку у пациентки тяжесть инсульта составляла 11 баллов по NIHSS, очаг ишемического повреждения составлял более 1/3 бассейна СМА. С целью оценки возможности назначения ПОАК на 5-е сутки после острого события было проведено контрольное КТ-исследование головного мозга. По данным КТ, очаг ишемии – размером 62 × 33 мм с геморрагической трансформацией первого типа в виде петехиальных кровоизлияний. В связи с этим были отменены антиагреганты, отсрочено назначение ПОАК. Реабилитационные мероприятия продолжены в полном объеме.

С целью контроля за геморрагической трансформацией на 13-е сутки заболевания была проведена КТ головного мозга: отмечается в гиподенсивной зоне 20 × 30 × 65 мм появление зоны с нормальной плотностью мозгового вещества, полный регресс геморрагической трансформации.

С учетом того, что у пациентки развился кардиоэмболический инсульт, основной причиной которого явился неправильный прием антикоагулянта (больная принимала дабигатран однократно), с больной и ее

Таблица 3
Изменение параметров коагулограммы в результате введения идаруцизумаба

Параметр	До введения идаруцизумаба	После введения идаруцизумаба	
		Через 4 часа	Через 13 сут.
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	82,5	42,2	41,4
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	52,0	71,0	70,0
Разведенное тромбиновое время, с	68,5	31,7	32,0
Экариновое время свертывания, с	76,4	40,2	39,7

Примечание: АДФ – аденозиндифосфат.

Таблица 4
Изменение параметров тромбоэластограммы в результате введения идаруцизумаба

Параметр	Референсные значения	До введения идаруцизумаба	Через 4 часа после введения идаруцизумаба
R, мин.	4–8	16,4	7,5
K, мин.	0–4	10,7	3,8
Угол, град.	47–74	15,8	3,8
Максимальная амплитуда, мм	54–72	38,1	40,2
РМА	0	1	0
EPL, %	0–15	0	0
A 30, мм		41,4	37,6
LY 30 (индекс 30-минутного лизиса), %	0–18	0	0

родственниками была проведена разъяснительная беседа о важности соблюдения режима лечения и принято решение о возобновлении лечения дабигатраном в дозе 150 мг два раза в сутки с 13-го дня.

К 18-му дню отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде уменьшения до 2 баллов по NIHSS. Пациентка была выписана из отделения 18.03.2020 (18-й день) в следующем статусе: показатель mRS – 2 балла, шкала двигательного дефицита MRC – 18 баллов, индекс мобильности Ривермид – 14 баллов, тест для руки Френчай – 5 баллов.

Клинический случай 3

Мужчина И., 80 лет. В июле 2019 года экстренно госпитализирован в первичное сосудистое отделение неврологического профиля в связи с ишемическим инсультом. В день поступления при электрокардиографии впервые зарегистрирована ФП. Синусовый ритм восстановился спонтанно в течение суток. При динамическом наблюдении диагностированы гипертоническая болезнь, СН (при

эхокардиографии E/e' 21, умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка, фракция выброса левого желудочка – 72 %), хроническая болезнь почек, стадия С3а по KDIGO (СКФ по CKD-EPI – 51,3 мл/мин., креатинин сыворотки – 125 мкмоль/л), ХОБЛ средней степени (после бронходилатации ОФВ1/ФЖЕЛ – 0,65, ОФВ – 155 %). Исключены тромбозы полостей желудочков и патология клапанного аппарата.

Таким образом, у больного с неклапанной ФП определены высокий риск последующих тромбоэмболий по CHA2DS2-VASc (5 баллов) и низкий риск кровотечений по HAS-BLED (2 балла). Назначен дабигатран 110 мг два раза в сутки, доза снижена соответственно возрасту больного. Кроме того, терапия включала эналаприл, бисопролол, ноотропы, бетастегин, тиотропий (Респимат), проводилась этапная нейрореабилитация. Получена отчетливая положительная динамика неврологических симптомов: по шкале NIHSS – снижение с 4 до 2 баллов, по шкале мобильности Ривермид – увеличение с 4 до 10 баллов. После выписки больной соблюдал рекомен-

дации, но по невнимательности увеличил дозу дабигатрана и вместо 110 мг два раза в сутки принимал 150 мг два раза в сутки. В августе 2019 года вновь пароксизм ФП, потребовалась кардиоверсия амиодароном (внутривенно 300 мг однократно). В дальнейшем сохранялся синусовый ритм.

Госпитализирован в первое хирургическое отделение ГKB № 29 (г. Новосибирск) в январе 2020 года. За 2 недели до госпитализации почувствовал нарастающую слабость, снизилось артериальное давление (АД), в связи с чем прекратил прием гипотензивной терапии, за день до госпитализации – мелена. Состояние при поступлении: шок, АД – 80/50 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 102 уд./мин., адинамия, признаки нарушения периферической микроциркуляции, уровень сознания – 14 баллов по шкале Глазго, острое почечное повреждение (сывороточный креатинин – 473 мкмоль/л, олигурия). По данным гемограммы, – тяжелая анемия (гемоглобин – 51 г/л, гематокрит – 15,2 %). Выполнена ФГДС, которая подтвердила продолжающееся кровотечение из эрозий пищевода до 0,6–0,5 см в диаметре. Исследование гемостаза и тромбоэластография выявили выраженную гипокоагуляцию (табл. 3, 4).

Показатели тромбоэластограммы свидетельствовали о значительном увеличении времени коагуляции (увеличение коэффициента R), времени формирования сгустка (коэффициент K), снижении скорости роста фибриновой сети (уменьшение угла). Определялся низкий показатель максимальной амплитуды, что свидетельствовало об уменьшении плотности сгустка, следовательно, о недостаточной прочности фибрина и тромбоцитов тромба.

Срочно отменен дабигатран. Идаруцизумаб введен в первые сутки – две внутривенные инфузии по 2,5 г в течение 15 минут согласно инструкции. Проводили трансфузии гемокомпонентов, протившоковую терапию, противоязвенное лечение.

В первые сутки удалось остановить кровотечение за счет консервативных мероприятий, восстановить гемодинамику и функцию почек.

Во многом это удалось благодаря быстрой положительной динамике показателей гемостаза. По данным коагулограммы и тромбоэластограммы, функция свертывающей системы крови через 4 часа после инфузии идаруцизумаба практически нормализовалась. Эффект сохранялся до момента выписки больного из стационара через 13 суток.

За время лечения уровень гемоглобина увеличился до 98 г/л, гематокрита – до 35,1 %. Контрольная ФГДС не выявила риска кровотечений. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. Возобновить терапию дабигатраном планируется после заживления эрозий пищевода.

Клинический случай 4

Больной Г., 84 года, поступил 15.11.2019 в 11:45 в первичное сосудистое отделение на базе Городской клинической больницы № 5 (г. Нижний Новгород) с жалобами на нарушения речи, координации движений и слабость в левых конечностях. Со слов родственников, пациент заболел 15.11.2019 в 10:30, когда появились указанные жалобы.

Из анамнеза известно, что пациент около 20 лет страдает гипертонической болезнью, в 2017 году перенес ОНМК 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 ОНМК 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. ЧСС – 80 уд./мин., артериальное давление – 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, отеков нет.

Пациент оглушен (значение по шкале комы Глазго – 14 баллов). Продуктивному речевому контакту плохо доступен, на вопросы отвечает неразборчиво из-за речевых нарушений, инструкции выполня-

ет. 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.

Принимая во внимание острое начало заболевания, данные анамнеза (постоянная форма ФП, перенесенный ОНМК), наличие неврологической симптоматики, у пациента диагностировано повторное ОНМК 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 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–Гаулту – 54 мл/мин., что свидетельствовало о хронической болезни почек стадии IIIa.

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 13:20 был введен специфический антагонист идаруцизумаб. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза ида-

руцизумаба составила 5 г (два флакона по 2,5 г, 50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно два раза по 2,5 г (50 мл) не более 5–10 минут. 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 на 1 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 сутки после ТЛТ, обнаружен очаг ишемии в левой гемисфере мозжечка размером около 36 × 10 × 28 мм с геморрагической трансформацией в виде геморрагического инсульта первого типа, с небольшими петехиями по краям инфаркта, также в таламусе справа имелся еще один очаг ишемии размером 9 × 4 × 5 мм.

Согласно определению клинического улучшения, на фоне ТЛТ показатель NIHSS должен уменьшиться как минимум на 4 балла в 1-е сутки, чего у пациента не наблюдалось. Однако было отмечено уменьшение значения NIHSS с 11 до 8 баллов. Наличие геморрагической трансформации свидетельствовало о хорошей реканализации симптомозависимой 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. Наличие еще одного очага инсульта в правой теменной доле у 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 ар-

Таблица 5
Суммарная информация по клиническим случаям применения идаруцизумаба

Параметр	Клинический случай 1	Клинический случай 2	Клинический случай 3	Клинический случай 4
Возраст, лет	58	69	80	84
Пол	Женщина	Женщина	Мужчина	Мужчина
Доза дабигатрана	150 мг два раза в день	150 мг раз в день	150 мг два раза в день	110 мг два раза в день
СКФ	66	84	51,3	54
Осложнение, связанное с ПОАК / показание для применения идаруцизумаба	Желудочно-кишечное кровотечение	Необходимость проведения ТЛТ	Желудочно-кишечное кровотечение	Необходимость проведения ТЛТ
Реверс-эффект идаруцизумаба	Достигнут	Достигнут	Достигнут	Достигнут

терии на 25%, что позволило исключить атеротромботический подтип ОНМК.

Таким образом, у пациента развилось повторное мультифокальное ОНМК в вертебробазиллярной системе с двух сторон и в бассейне правой средней мозговой артерии кардиоэмболического генеза на фоне постоянной формы ФП. КТ головного мозга, выполненная на 19-е сутки заболевания, показала регресс геморрагической трансформации в левой гемисфере мозжечка. 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 два 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.

Таким образом, все пациенты имели благоприятный исход, в лечении был достигнут реверс-эффект, обусловленный применением специфического антагониста дабигатрана этаксилата (табл. 5).

Обсуждение

До настоящего момента клинический опыт применения идаруцизумаба насчитывает единичные случаи его использования. Так, на конец

2019 года в Европе зарегистрировано около 200 случаев применения идаруцизумаба [19–21]. Из них перед выполнением системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом таких случаев описано 124 [19–21]. В России данный препарат одобрен с сентября 2018 года, но несмотря на относительно недавнее появление на рынке, данный препарат демонстрирует эффективность его применения. В настоящей статье описан опыт использования идаруцизумаба на примере четырех центров в России.

Устранение эффекта гипокоагуляции играет центральную роль в управлении неконтролируемым кровотечением у пациентов, принимающих антикоагулянты, или которым требуется экстренное оперативное вмешательство. Так, по данным рандомизированного исследования (RE-LY) оценки долгосрочной антикоагулянтной терапии, в которое вошли 18 113 пациентов с неклапанной ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений по CHA₂DS₂-VASc, частота жизнеугрожающих кровотечений составляла 3,32% в год в группе, получавшей дабигатран по 150 мг два раза в день (относительный риск – 0,93 [0,81–1,07]; $p = 0,320$) и 2,87% в год в группе дабигатрана по 110 мг два раза в день (относительный риск – 0,80 [0,70–0,93]; $p = 0,003$) против 3,57% в год в группе варфарина. При этом дабигатран в дозе 150 мг два раза в день и 110 мг два раза в день снижал относительный риск внутримозгового кровотечения (обе дозы $p < 0,001$), и только дабигатран 150 мг два раза в день увеличивал относительный риск большого желудочно-

кишечного кровотечения ($p < 0,001$) по сравнению с варфарином [11]. Показания к приему дабигатрана расширяются: помимо профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, дабигатран признан одним из препаратов первой линии в лечении и профилактике венозной тромбоэмболии [16]. Помимо кровотечений, есть еще две группы urgentных клинических ситуаций, в которых антикоагулянтное действие дабигатрана будет существенно затруднять лечение пациента. Речь идет об экстренных хирургических вмешательствах и необходимости проведения тромболизиса [16], ввиду чего управление гипокоагуляцией является весьма актуальным вопросом и требует, помимо эмпирических подходов, расширения применения специфического агониста дабигатрана (идаруцизумаба) [20].

В исследовании III фазы REVERSE AD (NCT02104947) идаруцизумаб продемонстрировал полный реверс-эффект у пациентов, принимающих дабигатран, с возникшим угрожающим жизни кровотечением или тех, кому потребовалось экстренное оперативное вмешательство. Кроме того, по итогам данного исследования не было зарегистрировано случаев анафилаксии или протромботических эффектов. Всего в исследование было включено 503 пациента. Медиана максимального процента реверсирования эффекта дабигатрана составляла 100% (95%-ный доверительный интервал, от 100 до 100) на основании разбавленного тромбинового времени либо времени свертывания экарина. У 137 пациентов были диагностированы

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта¹,²
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴-⁶

¹Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. *Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU. SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip GY et al. Thromb Haemost. 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥75 лет, хроническая сердечная недостаточность (≥II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмохирургическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при приеме капсул из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморагический синдром, ургентальные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений.** Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, требует осторожности при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыявленным причинам или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антидот Праксбайнд® (идаруцизумаб). **Тщательное клиническое наблюдение.** Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ПРАКСБАЙНД®. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон. Действующее вещество:** идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антидот дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре, жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют), гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбоинновое время (рТВ) и эритроцитарное время свертывания (ЗВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возможное антитромботическое действие.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность. У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. **Почечная недостаточность** не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследованиях III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2–8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

желудочно-кишечные кровотечения и у 98 пациентов – внутричерепные кровоизлияния; среднее время до прекращения кровотечения составляло 2,5 часа со 100-процентным реверс-эффектом гипокоагуляции. В другом исследовании (RE-VECTO) принял участие 61 центр и было включено 359 пациентов, которые принимали дабигатран. Почти три четверти пациентов, которым был применен идаруцизумаб, были в возрасте старше 70 лет (74,9%). Опасное для жизни или неконтролируемое кровотечение было наиболее частым показанием для лечения идаруцизумабом (57,7%), в 35,9% случаев следовала неотложная операция или срочная инвазивная процедура. Из опасных для жизни кровотечений наиболее частыми были желудочно-кишечные (44,4%) и внутричерепные (38,6%). Большинству пациентов (95,0%) была дана полная доза из двух флаконов (два по 2,5 г) идаруцизумаба первоначально, и очень немногие (1,7%) получили вторую дозу [22–24]. В данном исследовании продемонстрирована высокая эффективность использования идаруцизумаба – реверс-эффект достигнут в 100% случаев.

Заключение

Реальные модели использования идаруцизумаба дают ценную информацию о стратегиях его экстренного использования. Представленные в статье клинические случаи продемонстрировали эффективность применения идаруцизумаба в реальной клинической практике, в условиях urgentных ситуаций, для достижения быстрого реверс-эффекта в отношении применения дабигатрана этексилата.

Этот опыт позволит практикующим врачам расширить понимание применения данного препарата, что улучшит стратегии ведения пациентов с угрожающими жизни кровотечениями, а также перед экстренными оперативными вмешательствами на фоне приема дабигатрана этексилата.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Pollyana Ardavicius e Silva, Marcos Correia Lima et al. Thromboembolism and Bleeding Risk Scores and Predictors of Cardiac Death in a Population with Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109 (1): 5–13. <https://doi.org/10.5935/abc.20170064>.
- Susumu Miyamoto, Takanori Ikeda, Satoshi Ogawa. Clinical Risk Factors of Thromboembolic and Major Bleeding Events for Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban in Japan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2020; 29 (4): 104584. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104584>.
- Noel C. Chan, John W. Eikelboom. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. *Blood.* 2019; 133 (21): 2269–2278. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-846048>.
- Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016; 37 (38): 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Печерина Т.Б., Злыднева В.О., Кашталап В.В. и др. Пациент с инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий и высоким геморрагическим риском: обоснованный выбор антикоагулянта для эффективной профилактики ишемических событий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (45): 135–145. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-45-135-145> [Pecherina T.B., Zlydnev V.O., Kashtalap V.V. et al. Patient with myocardial infarction, atrial fibrillation and high hemorrhagic risk: a reasonable choice of anticoagulant for effective prevention of ischemic events. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2018; 7 (45): 135–145. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-45-135-145>].
- Печерина Т.Б., Кашталап В.В. Клинические примеры различных типов инфаркта миокарда с позиции выбора оптимальных подходов к вторичной профилактике. *Креативная кардиология.* 2019; 13 (4): 363–374. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-4-363-374> [Pecherina T.B., Kashtalap V.V. Clinical examples of various types of myocardial infarction from the standpoint of choosing the optimal approaches to secondary prevention. *Creative cardiology.* 2019; 13 (4): 363–374. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-4-363-374>].
- Oreoluwa Oladiran and Ifeanyi Nwosub. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019; 9 (2): 113–120. <https://doi.org/10.1080/20009666.2019.1593781>.
- Michael Levine, Joshua N. Goldstein. Bleeding complications of targeted oral anticoagulants: what is the risk? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014; 1: 504–509. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.504>.
- Craig T. January, L. Samuel Wann, Hugh Calkins et al. 2019 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: e125–e151. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>.
- Gilda Denise Zieli, Nienke van Rei, Martina Teichert et al. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4: 141–153. <https://doi.org/10.1002/rth2.12261>.
- John Eikelboom, Geno Merli. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *The American Journal of Medicine.* 2016; 129: S33–S40. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003>.
- Morten Lamberts, Laila Staerk, Jonas Bjerring Olesen et al. Major Bleeding Complications and Persistence with Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (2): e004517. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004517>.
- Charles V. Pollack Jr., W. Frank Peacock, Richard A. Bernstein et al. The safety of oral anticoagulants registry (SOAR): A national, ED-based study of the evaluation and management of bleeding and bleeding concerns due to the use of oral anticoagulants Author links open overlay panel. *American Journal of Emergency Medicine.* 2020; 38: 1163–1170. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.12.023>.
- John Fanikos, Debra Murwin, Fredrik Gruenfelder et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (1): 27–35. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695771>.
- Hira Shafeeq, Tran H. Tran. New Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Are They Worth the Risk? *P.T.* 2014; 39(1): 54–64.
- Шахматова О.О. Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб: что известно на сегодняшний день. *Атеротромбоз.* 2018; 2: 147–158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>.
- Shahkhatomava O. O. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: the present-day knowledge. *Atherothrombosis.* 2018; 2: 147–158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>.
- Timothy C. Hutcherson, Nicole E. Cieri-Hutcherson, Rajvi Bhatt. Evidence for Idarucizumab (Praxbind) in the Reversal of the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran: Review Following the RE-VERSE AD Full Cohort Analysis. *P. T.* 2017; 42 (11): 692–698.
- Gordon F. Tomaselli, Kenneth W. Mahaffey, Adam Cuker et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76 (5): 594–622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>.
- Li-Kai Tsai, Huey-Juan Lin, Su-Kiat Chua et al. Real-World Experience with Idarucizumab to Reverse Anticoagulant Effect in Dabigatran-Treated Patients: Report of 11 Cases from Taiwan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2018; 27 (2): e27–e33. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.044>.
- Fredrik von Wöwern, Marco Brizzi, Jan Holst. 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. *EJCRIM* 2017; 4. https://doi.org/10.12890/2017_000569.
- Shuhei Maruyama, Koichi Hayakawa, Shuji Kanayama. Idarucizumab for a traumatic head injury patient taking dabigatran. *International Journal of Emergency Medicine.* 2018; 11: 41. <https://doi.org/10.1186/s12245-018-0202-y>.
- Charles V. Pollack, Paul A. Reilly, Joanne van Ryn. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
- John Fanikos, Debra Murwin, Fredrik Gruenfelder. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (1): 27–35. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695771>.

Для цитирования: Печерина Т.Б., Ларионов М.В., Хан Д.С., Шпагина Л.А., Пудов Е.В., Барбараш О.Л. Опыт применения в России идаруцизумаба – специфического антагониста дабигатрана. *Медицинский алфавит.* 2020; (19): 29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.

For citation: Pecherina T.B., Larionov M.V., Khan D.S., Shpagina L.A., Pudov E.V., Barbarash O.L. Experience of using idarucizumab, specific antagonist of dabigatran, in Russia. *Medical alphabet.* 2020; (19): 29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.

