



Клинический случай / Clinical case

Применение идаруцизумаба при выполнении экстренных хирургических вмешательств пациентам, принимавшим дабигатран

О.М. Нестерова¹, Ю.Р. Ленцик¹, А.А. Витик^{1,2}, Е.Д. Космачёва³, В.И. Фетисова³, М.Н. Замятин⁴, mnz1@yandex.ru¹ Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55² Тюменский государственный медицинский университет; 625013, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167⁴ Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Резюме

В статье представлены современные возможности оказания экстренной хирургической помощи пациентам с фибрилляцией предсердий, принимавшим дабигатрана этексилат. Описаны две клинические ситуации, в которых перед экстренным хирургическим вмешательством для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата был применен его специфический антагонист – идаруцизумаб, представляющий собой фрагмент моноклонального антитела с высокой связывающей активностью в отношении дабигатрана. В первом случае у пациента развился острый гангренозный калькулезный холецистит, во втором больному потребовалось экстренное наложение эпизиостомы. В обоих случаях успешный исход оперативных вмешательств был обусловлен эффективным взаимодействием команды специалистов с соблюдением алгоритма оказания неотложной помощи таким пациентам, а также наличием в стационарах идаруцизумаба. Не менее важными являются послеоперационное ведение пациентов и своевременное возобновление антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений. Представленные клинические случаи подтверждают целесообразность применения идаруцизумаба при оказании экстренной хирургической помощи пациентам, принимавшим дабигатрана этексилат, а также необходимость учитывать возможный риск неотложных вмешательств при назначении антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. В представленной работе обсуждаются группы пациентов особого риска, которым может потребоваться экстренная реверсия антикоагулянтной активности на фоне измененного гемостаза. Представлены данные проспективного когортного исследования RE-VERSE AD, в котором были изучены эффективность и безопасность идаруцизумаба у пациентов с неконтролируемыми кровотечениями и у пациентов, которым требовалось urgentное оперативное вмешательство. Также представлены данные исследования RE-VECTO об использовании идаруцизумаба в реальной клинической практике.

Ключевые слова: экстренная хирургическая помощь, клинический пример, фибрилляция предсердий, нейтрализация антикоагулянтного эффекта, гемостаз

Для цитирования: Нестерова О.М., Ленцик Ю.Р., Витик А.А., Космачёва Е.Д., Фетисова В.И., Замятин М.Н. Применение идаруцизумаба при выполнении экстренных хирургических вмешательств пациентам, принимавшим дабигатран. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):76–86. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-76-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of idarucizumab for emergency surgery in patients taking dabigatran

Olesya M. Nesterova¹, Yuriy R. Lentsik¹, Andrey A. Vitik^{1,2}, Elena D. Kosmacheva³, Valeria I. Fetisova³, Mikhail N. Zamyatin⁴, mnz1@yandex.ru¹ Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625013, Russia³ Research Institute – Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia⁴ Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Abstract

This article presents modern possibilities for the provision of emergency surgical care to patients with atrial fibrillation, who administered dabigatran etexilate. We describe two clinical situations, in which idarucizumab, a specific dabigatran antagonist, which is a monoclonal antibody fragment that binds dabigatran, was used to neutralize the anticoagulant effect of dabigatran etexilate before emergency

surgery. In the first case, the patient developed acute gangrenous calculous cholecystitis, in the second a patient required an urgent epicystostomy. In both cases, the successful outcome of surgical interventions was due to the effective interactions of the team of specialists and adherence to the algorithm for providing emergency care to such patients, as well as the presence of idarucizumab in hospitals. The postoperative management of patients and the timely resumption of anticoagulant therapy to prevent thromboembolic complications is no less important. The presented clinical cases confirm the feasibility of using idarucizumab to provide emergency surgical care to patients on dabigatran etexilate, as well as the need to take into account the possible risk of emergency interventions when anticoagulant therapy is prescribed to patients with atrial fibrillation. This paper discusses special risk groups of patients in whom rapid reversal of anticoagulation is required due to altered hemostasis. We outline data of a prospective cohort study (RE-VERSE AD), which examined the efficacy and safety of idarucizumab in patients with uncontrolled bleeding and in patients requiring urgent surgery. We also present the RE-VECTO study data on the use of idarucizumab in real-life clinical practice.

Keywords: emergency surgery, clinical case, atrial fibrillation, neutralization of anticoagulant effects, hemostasis

For citation: Nesterova O.M., Lentsik Yu.R., Vitik A.A., Kosmacheva E.D., Fetisova V.I., Zamyatin M.N. Use of idarucizumab for emergency surgery in patients taking dabigatran. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):76–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-76-86>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дабигатрана этексилат относится к группе прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), широко используемых для профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском инсульта, а также для профилактики и лечения венозных тромбоемболических осложнений. В сравнении с другими антикоагулянтами ПОАК являются препаратами выбора в тех случаях, когда состояние гипокоагуляции необходимо поддерживать длительно, а в ряде случаев – в течение всей жизни пациента. ПОАК принимают *per os* в стандартных дозах, которые не зависят от пищи и не требуют лабораторного мониторинга, поскольку препараты имеют широкий терапевтический интервал и самые предсказуемые среди всех антикоагулянтов фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. При наличии таких свойств совсем не удивительно, что в многочисленных проспективных рандомизированных исследованиях ПОАК доказали свою эффективность, безопасность и показали преимущества перед варфарином [1–4]. В повседневной жизни первым условием реализации этих преимуществ является выбор ПОАК и его дозы, основанный

на стратификации индивидуальных рисков тромботических и геморрагических событий [5]. К сожалению, такой подход не учитывает вероятность иных событий, которые могут произойти в жизни человека и исход которых прямо связан с измененным состоянием системы гемостаза. Любому человеку может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство или травматичная процедура, выполнение которых на фоне нарушенного гемостаза будет опасным или вообще противопоказанным.

По данным клинических исследований, такие ситуации, при которых нельзя ждать даже несколько часов и требуется срочно устранить эффект антикоагулянта и восстановить активность системы гемостаза, встречаются редко, но превращаются в серьезную проблему как для пациента, так и для медицинского персонала [6–9]. Известно, в частности, что именно гипокоагуляция, которую нельзя устранить, является наиболее частой причиной несвоевременного выполнения оперативных вмешательств при переломе бедра, что, в свою очередь, ведет к увеличению летальности в 1,4 раза ($p < 0,03$) [10, 11]. Переломы являются одними из наиболее распространенных случаев, когда может потребоваться срочная нейтрализация

действия антикоагулянтов, еще чаще это бывает необходимо при острой хирургической патологии органов брюшной полости. По данным исследований RE-VERSE AD и RE-VECTO, в структуре неотложных операций, перед которыми потребовалось срочно обеспечить восстановление нормокоагуляции, вмешательства на органах брюшной полости составили 24 и 35% соответственно [12, 13].

При перфорации полых органов, остром перитоните, ущемленной грыже срок выполнения операции и послеоперационная летальность имеют сильную прямую корреляционную связь [14]. Соответственно, результат оказания экстренной хирургической помощи зависит от возможности быстро нейтрализовать действие антикоагулянта. Среди всех ПОАК такая возможность в полной мере может быть реализована только для дабигатрана этексилата, для которого создан и разрешен к применению в клинической практике в России специфический антагонист – идаруцизумаб. Опыт его применения в России и в мире относительно небольшой, но он показывает, что для своевременного использования реверсивных агентов ПОАК недостаточно иметь в наличии препарат и протокол его использования в стационаре. Не менее важны психологические барьеры, знания врача о свойствах препарата, уверенность в его эффективности и безопасности [6, 15, 16]. Поскольку такие ситуации в экстренной хирургии являются редкими, обмен индивидуальным опытом, публикации клинических случаев представляются нам актуальным и важным способом повышения безопасности антикоагулянтной терапии и приверженности врачей и пациентов к рациональному выбору и использованию ПОАК в повседневной жизни.

Целью данной публикации является описание двух клинических случаев успешного применения идаруцизумаба в экстренной хирургической практике российских многопрофильных стационаров. Материал для статьи собран

и проанализирован в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент, 66 лет (ИМТ 27,78 кг/м²), обратился в приемный покой НИИ – Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С.В. Очаповского (Краснодар) по поводу болей в верхней половине живота, усиливающихся после приема пищи. Известно, что впервые эти боли возникли трое суток назад, и в тот же день пациент обратился самостоятельно в приемный покой больницы. Был установлен диагноз «желчекаменная болезнь, острый холецистит», от предложенной операции и госпитализации отказался. Через 3 дня вечером, в 22:30, пациент повторно обратился за медицинской помощью в связи с сохраняющимся болевым синдромом.

Из анамнеза известно, что пациент имеет повышенный сердечно-сосудистый риск, связанный с наличием ишемической болезни сердца и гипертонической болезни в течение многих лет. Около 20 лет назад перенес Q-негативный инфаркт миокарда. С того времени беспокоили пароксизмы фибрилляции предсердий, однако антикоагулянты не принимал. В 2017 г. пациент перенес ишемический инсульт (кардиоэмболический патогенетический вариант по критериям TOAST) в левом каротидном бассейне с формированием очага ишемии в левой височной области. Системная тромболитическая терапия Актилизе привела к полному регрессу неврологического дефицита.

Из сопутствующих заболеваний: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени вирусной этиологии. Постоянно принимает бисопролол 5 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 40 мг, индапамид + периндоприл 1,25 + 4 мг, дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки (последний прием в день госпитализации примерно в 19:00).

На момент поступления общее состояние средней степени тяжести. Ритм сердечных сокращений неправильный, слабого наполнения, частота желудочковых сокращений 110 в мин, артериальное давление 144/88 мм рт. ст. Отмечаются болезненность при пальпации во всех отделах живота, положительные симптомы раздражения брюшины, при инструментальном исследовании органов брюшной полости ультразвуковые (УЗ) признаки острого деструктивного холецистита, диффузных изменений печени, поджелудочной железы, гидрперитонеума. В анализе крови: лейкоцитоз (число лейкоцитов $15,82 \times 10^9/\text{л}$), гипербилирубинемия (билирубин общий 39,0 мкмоль/л), гиперферментемия (АЛТ 23,0 ЕД/л, АСТ 141,0 ЕД/л), гемоконцентрация (Hb 159 г/л), гипокоагуляция (АЧТВ 48,9 сек), повышение креатинина 116,0 мкмоль/л (СКФ по формуле Кокрофта – Голта 70,49 мл/мин).

Выставлен диагноз: основной – желчекаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, среднетяжелое течение (Grade II); осложнения – перитонит. Пациенту показана экстренная операция.

В 02:00 для нейтрализации действия дабигатрана этексилата и восстановления гемостаза пациенту был введен идаруцизумаб внутривенно последовательно 2 раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5–10 мин. В 02:25 – начало операции. В брюшной полости во всех отделах фибринозно-гнойный выпот. Желчный пузырь прикрыт инфильтратом из большого сальника, разделен, больших размеров, напряжен, с очагами некроза. Выполнена пункция желчного пузыря, получена мутная желчь. Интраоперационный диагноз «острый гангренозный калькулезный холецистит, распространенный фибринозно-гнойный перитонит». Выполнены лапароскопическая холецистэктомия, дренирование брюшной полости. Объем интраоперационной кровопотери ~ 50–100 мл.

В контрольном анализе крови (в 05:20) АЧТВ 31,1 сек.

На следующие сутки пациент возобновил прием дабигатрана этексилата по 150 мг дважды в сутки, продолжена терапия розувастатином 20 мг/сут, спиронолактоном 50 мг/сут, биспрололом 5 мг/сут, дигоксином 0,25 по 0,5 таб. 2 раза в сутки, периндоприлом 5 мг/сут.

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 8-е сутки пациент выписан из больницы в удовлетворительном состоянии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент, 61 год (рост 176 см, вес 106 кг, ИМТ 34,22 кг/м²), поступил в Областную клиническую больницу № 1 (Тюмень) в июне 2021 г. в тяжелом состоянии с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, усиливающуюся в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки, выраженное увеличение живота в объеме, общую слабость. В анамнезе острый инфаркт миокарда более 20 лет назад с последующим формированием апикальной переднеперегородочной аневризмы левого желудочка, расширением всех полостей сердца (конечно-диастолический объем левого желудочка 267 мл, конечно-систолический – 205 мл), снижением систолической функции левого желудочка (фракция выброса 23%), прогрессирующим застойной сердечной недостаточности (хроническая сердечная недостаточность III, функциональный класс IV (по NYHA)), нарушениями сердечного ритма в виде частой полиморфной желудочковой экстрасистолии, пробежек желудочковой тахикардии. В апреле 2021 г. выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий. По шкале риска тромбоземболии CHA₂DS₂-VASc 5 баллов, по шкале риска кровотечений HAS-BLED 1 балл. Артериальная гипертензия III стадии, 1-й степени, риск 4. Известно, что пациент систематически проходил курсы стационарного лечения, перенес операции аортокоронарного шунтирования (16 лет назад), стентирования ствола левой коронарной артерии (3 года назад), 2 года

назад выполнена имплантация трехкамерного кардиовертера-дефибриллятора Viva Quard XT CRT-D с эндокардиальными электродами. В течение последних 2–3 нед. перед госпитализацией прогрессировала одышка, наросли отеки нижних конечностей.

Из сопутствующих заболеваний: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая дистальная полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторные нарушения, хронический гастрит вне обострения, хронический калькулезный холецистит вне обострения, печеночная недостаточность, класс В, 8 баллов по шкале Чайлда – Тюркотта – Пью (при поступлении в анализе крови: общий билирубин 35,7 мкмоль/л; альбумин плазмы крови 38 г/л, общий белок 67,9 г/л, протромбиновый индекс 70%), мочекаменная болезнь, хроническая болезнь почки, стадия II, С3б (СКФ по формуле MDRD = 46 мл/мин/1,73 м²), доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

В течение 17 дней после поступления пациент находился в палате интенсивной терапии, где проводились коррекция водно-электролитных нарушений, лечение сердечной, почечной, печеночной, церебральной недостаточности. Пациент получал карведилол 3,125 мг 2 раза в день; эплеренон 25 мг утром, в дальнейшем заменен на спиронолактон (доза варьировала от 25 до 100 мг/сут); дапаглифлозин 10 мг утром; торасемид 10 мг (либо фуросемид 40–80 мг); амиодарон 200 мг 2 раза в день с последующим уменьшением дозы до 1 таб. утром; валсартан + сакубитрил 50 мг вечером; дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в день, а также терапию сопутствующих заболеваний. Утром на 17-е сутки пребывания в стационаре пациент предъявил жалобы на затруднение мочеиспускания. Неоднократные попытки установки мягкого мочевого катетера оказались безуспешны, вызван дежурный уролог. Несколько попыток установить уретральный катетер при помощи металлического

проводника эффекта не принесли, появилась уретроррагия. Пациенту проведено УЗИ мочевого пузыря: уретральный катетер убедительно не визуализирован, стенки мочевого пузыря спавшиеся, в малом тазу и брюшной полости лоцируется свободная жидкость. Учитывая затруднение мочеиспускания, уретроррагию, невозможность достоверно исключить повреждение мочевого пузыря, необходимость установки эпицистостомы, консилиумом принято решение о проведении лапаротомии, ревизии мочевого пузыря и эпицистостомии. Показания определены как экстренные, однако фон для выполнения вмешательства был неблагоприятный из-за высокого риска интраоперационного кровотечения. На фоне применения дабигатрана этексилата (последний прием был около 10 ч назад) у пациента при лабораторных исследованиях выявлена значимая гипокоагуляция: АЧТВ 62,3 сек, протромбиновое время 27,7 сек, протромбиновый индекс 35%, МНО 2,88 (для сравнения при поступлении, до назначения антикоагулянтов: АЧТВ 33,3 сек; протромбиновое время 15,9 сек; протромбиновый индекс 70%; МНО 1,24). Для нейтрализации действия дабигатрана этексилата перед проведением экстренного хирургического вмешательства по жизненным показаниям пациенту введен внутривенно идаруцизумаб в дозе 5 г (2 флакона по 2,5 г – 50 мл), и пациент подан в операционную. Дополнительных исследований коагулограммы для определения состояния гемостаза после инфузии идаруцизумаба не проводили, во время оперативного вмешательства каких-либо признаков кровоточивости не отмечено. Пациенту выполнена нижнесрединная лапаротомия. Повреждений со стороны купола мочевого пузыря не найдено. В брюшной полости обнаружена асцитическая жидкость. Наложена эпицистостома.

При контрольном исследовании свертывающей системы после операции: АЧТВ 43,5 сек, протромбиновое время 19,1 сек, протромбиновый индекс

54%, МНО 1,78, гемоглобин 135 г/л (до операции 143 г/л). Рана без признаков кровотечения. По дренажу асцитическая жидкость. Послеоперационный период протекал тяжело, сохранялись признаки полиорганной недостаточности (сердечно-сосудистой, печеночной, церебральной, почечной), получал посиндромную терапию, проводилась коррекция электролитных нарушений. С первых суток после операции был назначен эноксапарин натрия по 40 мг подкожно, на 7-е сутки произведена замена эноксапарина на дабигатрана этексилат. На 14-е сутки после оперативного вмешательства выписан домой без ухудшения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выводы и рекомендации, основанные на публикации клинического случая, относятся к низкому уровню достоверности доказательств (УДД 4), но имеют свои преимущества. Описание клинического случая позволяет наиболее простым и доступным способом передать опыт принятия решения и выбора диагностических, лечебных или профилактических вмешательств в сложных обстоятельствах, редко возникающих в повседневной практике. Кроме того, публикация аналогичных случаев, возникающих в различных учреждениях, позволяет постепенно сформировать основу для научного обобщения такого опыта и повысить уровень убедительности рекомендаций. Именно так получилось с применением идаруцизумаба для нейтрализации эффекта дабигатрана этексилата перед проведением тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Публикации единичных случаев, создание библиотек клинических наблюдений, объединение их в системные обзоры привели к включению данной тактики в национальные протоколы и клинические рекомендации [5, 17–19].

В данной публикации мы привели два таких примера, когда быстрая и эффективная нейтрализация антикоагулянтных эффектов дабигатрана

этексилата с помощью инфузии его антагониста идаруцизумаба обеспечила возможность оказания пациентам своевременной и исчерпывающей хирургической помощи при острых заболеваниях и травмах органов брюшной полости. В обоих случаях врачи не ждали лабораторного подтверждения эффектов идаруцизумаба, не определяли концентрации антикоагулянта в крови, а сразу подали пациентов в операционную. Каких-либо нарушений гемостаза, требовавших дополнительных действий от оперирующих хирургов или анестезиологов, не отмечено. Такая тактика полностью оправдана. В международном исследовании RE-VERSE, обобщившем опыт 61 стационара по использованию идаруцизумаба в реальной клинической практике, 141 пациенту идаруцизумаб вводили перед проведением операций или процедур [12]. Среднее время восстановления нормокоагуляции от момента начала инфузии антагониста составило 14,2 мин. Аналогичные данные были получены и в проспективном когортном исследовании фазы III RE-VERSE AD [13]. В этом исследовании авторы выделили группу В пациентов, принимающих дабигатран без кровотечения, нуждающихся в неотложных процедурах или оперативных вмешательствах, которые нельзя отложить более чем на 8 ч и которые не могут быть безопасно выполнены без предварительного восстановления системы гемостаза. Показания к неотложной операции или вмешательству были различные, но наиболее часто это были неотложная патология органов брюшной полости (ущемленная грыжа, острый холецистит, перитонит) – 31,2%, переломы или инфекции в области тазобедренного сустава и бедра – 20,3%, неотложная сосудистая патология (нарушения ритма, требующие инвазивных процедур, аневризмы) – 18,3%. Все пациенты получили 5 г идаруцизумаба, которые им вводили в виде двух последовательных быстрых внутривенных инфузий по 2,5 г. В этой группе

из 202 пациентов 197 (97,5%) чел. были выполнены необходимые хирургические вмешательства или процедуры, при этом состояние гемостаза во время хирургического вмешательства было оценено как нормальное, не требующее дополнительных местных или системных вмешательств в гемостаз, у 184 пациентов (93,4%), минимально нарушенное – у 10 (5,1%), умеренно нарушенное – у 3 (1,5%), значительных нарушений гемостаза отмечено не было. Таким образом, по данным исследования RE-VERSE AD, при оказании неотложной медицинской помощи пациентам, получавшим дабигатран и поступившим в стационар без кровотечения, но с показаниями для экстренного хирургического вмешательства, введение идаруцизумаба позволило быстро полностью нейтрализовать антикоагулянтные эффекты дабигатрана более чем у 98% пациентов. Доза идаруцизумаба 5 г была достаточной у 98% пациентов, и у большинства больных эффект сохранялся более 24 ч.

Важно подчеркнуть также, что в обоих представленных клинических случаях в послеоперационном периоде антикоагулянты были назначены в первые сутки после вмешательства. В публикациях и методических рекомендациях авторы часто подчеркивают возможность повышения риска тромботических осложнений при прекращении приема антикоагулянтов в периоперационном периоде, особенно в тех случаях, когда применялись неспецифические (трансфузии свежзамороженной донорской плазмы крови, инфузии концентрата протромбинового комплекса, введение рекомбинантных факторов свертывания) и специфические (введение идаруцизумаба) методы устранения эффекта антикоагулянтов. В меньшей степени это касается идаруцизумаба, который не обладает самостоятельной протромботической активностью. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела,

по своей структуре имеющий сходство с той частью тромбина, которая является мишенью для дабигатрана и не вступает во взаимодействие с факторами свертывающей системы. В исследовании фазы I идаруцизумаб в дозе до 8 г, введенный в течение 1 ч, или 4 г, введенный в течение 5 мин, не влиял на параметры свертывания (дТВ, экариновое и активированное время свертывания, ТВ, АЧТВ и активированное время свертывания), измеренные через 15 мин после окончания инфузии (т.е. при пиковых уровнях плазмы) [20]. В исследовании RE-VERSE AD тромботические события развились у 10 пациентов (5,1%) в группе В в течение 30 дней после лечения и у 15 (7,6%) – в течение 90 дней [21]. Эти показатели в целом соответствуют средней частоте таких осложнений после крупных хирургических процедур [22, 23]. При этом частота тромботических событий ниже, чем в исследованиях, где в неотложных ситуациях для восстановления гемостаза, нарушенного приемом антагонистов витамина К, использовали концентрат протромбинового комплекса [22, 23]. Основной причиной развития тромботических осложнений у пациентов, получивших идаруцизумаб для нейтрализации эффекта дабигатрана, является не сам факт применения антагониста, а позднее начало приема антикоагулянта в восстановительном периоде. Большинство тромботических событий у пациентов, включенных в исследование RE-VERSE AD, произошло у пациентов, которые не получали антитромботические препараты в послеоперационном периоде [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи продемонстрировали успешность и целесообразность применения идаруцизумаба при оказании экстренной хирургической помощи пациентам, принимавшим дабигатран. Быстрое введение препарата позволяет в течение 15 мин

предсказуемо устранить гипокоагуляцию, вызванную дабигатраном, и обеспечить своевременное выполнение оперативного вмешательства. Такую необходимость и возможность следует учитывать при назначении антикоагулянта для длительного или пожизненного

приема в качестве одного из существенных факторов, определяющих выбор препарата.

Поступила / Received 27.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2021

Принята в печать / Accepted 24.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liew A., O'Donnell M., Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1419–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.12651>.
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- Wu C., Alotaibi G.S., Alsaleh K., Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res.* 2014;134(3):627–632. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.001>.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- 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;1(19):29–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.
- Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
- Pollack C.V. Jr, Bernstein R., Dubiel R., Reilly P., Gruenenfelder F., Huisman M.V. et al. Healthcare resource utilization in patients receiving idarucizumab for reversal of dabigatran anticoagulation due to major bleeding, urgent surgery, or procedural interventions: interim results from the RE-VERSE AD™ study. *J Med Econ.* 2017;20(5):435–442. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1273229>.
- Papachristos I.V., Giannoudis P.V. Proximal femur fractures in patients taking anticoagulants. *EFORT Open Rev.* 2020;5(10):699–706. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190071>.
- You D., Xu Y., Ponich B., Ronksley P., Skeith L., Korley R. et al. Effect of oral anticoagulant use on surgical delay and mortality in hip fracture. *Bone Joint J.* 2021;103-B(2):222–233. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0583.R2>.
- Fanikos J., Murwin D., Gruenenfelder F., Tartakovsky I., França L.R., Reilly P.A. 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>.
- Levy J.H., van Ryn J., Sellke F.W., Reilly P.A., Elsaesser A., Glund S. et al. Dabigatran Reversal with Idarucizumab in Patients Requiring Urgent Surgery: A Subanalysis of the RE-VERSE AD Study. *Ann Surg.* 2021;274(3):e204–e211. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003638>.
- Рыбачков В.В., Кабанов Е.Н., Тявшов А.В., Абакшин Н.С. О хирургической тактике при ущемленных грыжах. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2011;(12):55–58. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/12/downloads/ru/030023-12072011211>.
- Fauchier L., Potpara T. Idarucizumab for Reversion of Anticoagulant Effect in Daily Practice. *Thromb Haemost.* 2020;120(1):5–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696646>.

15. Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
16. Pikija S., Sztrija L.K., Sebastian Mutzenbach J., Golaszewski S.M., Sellner J. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs.* 2017;31(9):747–757. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0460-x>.
17. Kermer P., Eschenfelder C.C., Diener H.C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *Int J Stroke.* 2017;12(4):383–391. <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
18. Šaňák D., Jakubiček S., Černík D., Herzig R., Kunáš Z., Mikulík R. et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(9):2479–2483. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004>.
19. Glund S., Moschetti V., Norris S., Stangier J., Schmohl M., van Ryn J. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):943–951. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1080>.
20. Pollack C.V. Jr, Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
21. Sarode R., Milling T.J. Jr, Refaai M.A., Mangione A., Schneider A., Durn B.L., Goldstein J.N. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128(11):1234–1243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283>.
22. Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J. Jr, Lewis B., Goldberg-Alberts R., Hug B.A., Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2077–2087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61685-8).
23. Steiner T., Poli S., Griebel M., Hüsing J., Hajda J., Freiburger A. et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):566–573. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1).

REFERENCES

1. Liew A., O'Donnell M., Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1419–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.12651>.
2. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
3. Wu C., Alotaibi G.S., Alsaleh K., Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res.* 2014;134(3):627–632. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.001>.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
5. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
6. 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. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2020;1(19):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-29-38>.

7. Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
8. Pollack C.V. Jr, Bernstein R., Dubiel R., Reilly P., Gruenenfelder F., Huisman M.V. et al. Healthcare resource utilization in patients receiving idarucizumab for reversal of dabigatran anticoagulation due to major bleeding, urgent surgery, or procedural interventions: interim results from the RE-VERSE AD™ study. *J Med Econ.* 2017;20(5):435–442. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1273229>.
9. Papachristos I.V., Giannoudis P.V. Proximal femur fractures in patients taking anticoagulants. *EFORT Open Rev.* 2020;5(10):699–706. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190071>.
10. You D., Xu Y., Ponich B., Ronksley P., Skeith L., Korley R. et al. Effect of oral anticoagulant use on surgical delay and mortality in hip fracture. *Bone Joint J.* 2021;103-B(2):222–233. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0583.R2>.
11. Fanikos J., Murwin D., Gruenenfelder F., Tartakovsky I., França L.R., Reilly P.A. 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>.
12. Levy J.H., van Ryn J., Sellke F.W., Reilly P.A., Elsaesser A., Glund S. et al. Dabigatran Reversal with Idarucizumab in Patients Requiring Urgent Surgery: A Subanalysis of the RE-VERSE AD Study. *Ann Surg.* 2021;274(3):e204–e211. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003638>.
13. Rybachkov V.V., Kabanov E.N., Tevyashov A.V., Abakshin N.S. The surgical treatment of the incarcerated hernia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2011;(12):55–58. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/12/downloads/ru/030023-120720111211>.
14. Fauchier L., Potpara T. Idarucizumab for Reversion of Anticoagulant Effect in Daily Practice. *Thromb Haemost.* 2020;120(1):5–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696646>.
15. Huisman M.V., Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.053>.
16. Pikijsa S., Sztrihla L.K., Sebastian Mutzenbach J., Golaszewski S.M., Sellner J. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs.* 2017;31(9):747–757. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0460-x>.
17. Kermer P., Eschenfelder C.C., Diener H.C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *Int J Stroke.* 2017;12(4):383–391. <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
18. Šaňák D., Jakubiček S., Černík D., Herzig R., Kunáš Z., Mikulík R. et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(9):2479–2483. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004>.
19. Glund S., Moschetti V., Norris S., Stangier J., Schmoel M., van Ryn J. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):943–951. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1080>.
20. Pollack C.V. Jr, Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
21. Sarode R., Milling T.J. Jr, Refaai M.A., Mangione A., Schneider A., Durn B.L., Goldstein J.N. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128(11):1234–1243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283>.
22. Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J. Jr, Lewis B., Goldberg-Alberts R., Hug B.A., Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2077–2087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61685-8).
23. Steiner T., Poli S., Griebel M., Hüsing J., Hajda J., Freiburger A. et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):566–573. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1).

Информация об авторах:

Нестерова Олеся Михайловна, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; nesterova.okb@mail.ru

Ленцик Юрий Романович, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; lenzik23@gmail.com

Витик Андрей Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом с курсом клинико-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625013, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-реаниматолог ПР и ИТ кардиологического отделения № 1, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; <https://orcid.org/0000-0002-0585-3489>; aa.vtk@mail.ru

Космачёва Елена Дмитриевна, д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>; kosmachova_h@mail.ru

Фетисова Валерия Игоревна, врач-кардиолог приемного отделения, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0000-0003-1468-5074>; valmel93@ya.ru

Замятин Михаил Николаевич, д.м.н., профессор, врач – анестезиолог-реаниматолог (главный специалист), заведующий кафедрой Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>; mnz1@yandex.ru

Information about the authors:

Olesya M. Nesterova, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Pacing, Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; nesterova.okb@mail.ru

Yuriy R. Lentsik, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Pacing, Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; lenzik23@gmail.com

Andrey A. Vitik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625013, Russia; Reanimatologist of the Cardiology Department No. 1; 55, Kotovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0585-3489>; aa.vtk@mail.ru

Elena D. Kosmachova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Work, Research Institute – Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>; kosmachova_h@mail.ru

Valeria I. Fetisova, Cardiologist of the Admission Department, Research Institute – Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1468-5074>; valmel93@ya.ru

Mikhail N. Zamyatin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Anesthesiologist-Resuscitator (Chief Specialist), Head of the Department of the Institute for Advanced Training of Physicians, Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>; mnz1@yandex.ru