

Необычные осложнения, возникшие на фоне приёма антикоагулянтной терапии

Борт Д.В.

**Ассистент кафедры внутренних
болезней №3**

Применение непрямых антикоагулянтов

Для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных:

- с клапанными протезами сердца,
- фибрилляцией и трепетанием предсердий,
- тромбозом глубоких вен,
- антифосфолипидным синдромом,
- тромбозом легочной артерии,
- для профилактики послеоперационного тромбоза.

При этом, наиболее часто применяемым препаратом остаётся варфарин.

Гипокоагуляционный геморрагический синдром

- Как правило, возникает при передозировке препарата, когда уровень международного нормализационного отношения (МНО) достигает 4,0 и более.
- Осложнения:
 - кожными геморрагии,
 - гематурия,
 - носовые, маточные и желудочно-кишечные кровотечения,
 - кровоизлияния и в жизненно важные органы, такие как головной мозг или надпочечники.
 - кровоизлияниями в суставы с развитием геморрагических артритов.

Синописис

- Больной З., 60 лет, рабочий предприятия «Зеленстрой» 19.08.2013 г. был доставлен в приемное отделение клиники после консилиума в составе терапевта, гематолога, ревматолога и невролога, с диагнозом «идиопатическая приобретенная коагулопатия, осложненная тяжелым геморрагическим синдромом».

Объективно при поступлении

- Состояние глубокого оглушения: сонлив, адинамичен, дезориентирован, речевой контакт затруднен, пациент с трудом и односложно отвечал на повторные вопросы, выполнял лишь простые команды.
- На коже его туловища, конечностей множественные сливные геморрагии, в области обеих ягодиц с переходом на заднюю поверхность бедер и голеней - обширные подкожные гематомы.
- Активные движения в верхних и нижних конечностях были резко ограничены из-за боли в суставах, особенно плечевых и коленных.
- Над легкими имелось везикулярное дыхание с частотой 24 мин⁻¹, без хрипов. Ритм сердца был правильный, тоны приглушены. Имелась гипотония (артериальное давление 85/60 мм рт. ст.) и тахикардия (пульс 124 мин⁻¹).





Объективно при поступлении

- Печень, селезенка не пальпируются.
- Отеков нет.
- Менингеальные знаки, симптом Кернига проверить невозможно из-за боли в шейно-грудном отделе позвоночника, тазобедренных и коленных суставах.
- Слабость отведения и конвергенции глазных яблок с двух сторон и сглаженность левой носогубной складки.

Анамнез заболевания

За \approx год до описанного случая во время медосмотра у больного было выявлено нарушение ритма сердца.

Осмотр кардиолога: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Впервые возникшая фибрилляция предсердий.

Спустя неделю на фоне лечения амиодароном, рамиприлом, клопидогрелем и аторвастатином синусовый ритм был восстановлен.

17.07.2013 г. – этаноловый стресс

Возник рецидив аритмии, он был вновь осмотрен кардиологом, который добавил к терапии варфарин (5 мг/сут под контролем МНО). Пациент стал принимать и варфарин, но МНО по неизвестным причинам не контролировал.

ФП – постоянная форма.

09.08.2013 г - подъем ТЯЖЕСТИ

- появилась боль в правом плечевом суставе. Интенсивность постепенно нарастала, движения в суставе и его пальпация весьма болезненны.
- 11.08.2013 г. больной обратился в травматологический пункт, где был осмотрен дежурным травматологом.
- На выполненной в тот же день рентгенограмме правого плечевого сустава патологии не было выявлено, но боль в суставе нарастала.



12.08.2013 г. - прием у семейного врача

- Симптомы расценены как проявления «реактивного артрита», назначена терапия:
- Мелоксикам - нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) внутримышечно (в/м) 15 мг/сут,
- Лорноксикам(НПВП) 16 мг/ сут – внутрь,
- Диклофенаком эмульгелем (НПВП) - местно.

Анализ крови 13.08.2013

- Нв (гемоглобин) был 155 г/л,
- Эр (эритроциты) - 4,06 Т/л,
- ЦП (цветовой показатель) - 1,0,
- Л (лейкоциты) - 11,5 Г/л, э (эозинофилы) - 1,
- п (палочкоядерные нейтрофилы) - 32,
- с (сегментоядерные нейтрофилы) - 61,
- л (лимфоциты) - 23, м (моноциты) – 3,
- глюкоза – 6,1 ммоль/л,
- С реактивный белок (СРБ) - отрицательный,
- серомукоид – 28 единиц.
- На ЭКГ от 14.08.2013 г. – синусовый ритм 85 мин⁻¹.

16.08.2013 г.

- 16.08.2013 г. больной был осмотрен ревматологом и неврологом. Обсуждались диагнозы реактивного артрита, болезни Бехтерева, артрозо-артрита и остеохондроза.
- Пациенту была выполнена рентгенография шейно-грудного отдела позвоночника, где действительно был выявлен остеохондроз.
- В связи с этим ему было рекомендовано физиотерапевтическое лечение.

17.08.2013 г.

- Родственники привезли больного на приём к знакомому травматологу (к этому времени из-за присоединившихся резких болей в коленных суставах больной с трудом передвигался), который внутрисуставно в (оба плечевых сустава) ввел пациенту гормональный препарат (предположительно кеналог).

Ухудшение состояния

- Усиление боли в плечевых и коленных суставах,
- присоединение боли в мышцах голеней и бедер, а на туловище и конечностях появились обширные гематомы.
- Нарастание общей слабости, стали беспокоить головокружение, головная боль, тошнота, отмечался жидкий дегтеобразный стул.
- 18.08.2013 г. – 2 синкопальных состояния, во время которых наблюдалось непроизвольное мочеиспускание.
- 19.08.2013 г. родственники больного с трудом доставили его в местную поликлинику, где и состоялся консилиум, направивший его в клинику.

Сразу же при поступлении больному были сделаны следующие исследования.

- *Анализ крови:* Нв 56 г/л,
- Эр 1,72 Т/л, ЦП 0,9,
- Тр 323 Г/л, Л 35,0 Г/л,
- э 1, млц (миелоциты) 4,
- ю (юные) 1, п 15, с 72, л 3, м 3, плазматические клетки 1.
- Анизоцитоз, пойкилоцитоз ярко выражен.
- СОЭ 32 мм/час,
- **МНО 8,43.**

Миелограмма костного мозга

- Препараты костного мозга нормоцеллюлярны.
- Элементы ретикулюма, редукция эритроидного ростка.
- Эритропоэз по нормоцитарному типу.
- Мегакариоциты в достаточном количестве в различной степени зрелости со сниженной функциональной активностью. А
- Атипичных клеток нет.

СКТ головного мозга:

- Множественные зоны пониженной плотности с нечеткими контурами.
- В белом веществе височно-лобной области справа, в области базальных ядер справа определяется зона пониженной плотности, умеренно приближающаяся к плотности ликвора, с ровными, четкими контурами.
- Определяется также расширение желудочков головного мозга, цистерн и субарахноидальных пространств.

- После полученной информации состояние больного было расценено как проявление **передозировки варфарина с тяжелым геморрагическим синдромом.**
- Пациент был помещен в реанимационный блок, где, несмотря на интенсивную терапию, вскоре умер при явлениях мозговой комы, отека легких и шока.

Патологоанатомический диагноз.

- *Основной* – ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (клинически).
- *Осложнения* – Состояние после приема антикоагулянтов (варфарина), геморрагический синдром (обширные сливающиеся кожные гематомы брюшной стенки, спины, распространяющиеся на ягодичную, поясничную область, гематомы конечностей, гемартроз плечевых и коленных суставов. Множественные ишемически-геморрагические инфаркты головного мозга. Дистрофия паренхиматозных органов. Отек легких. Отек головного мозга.

Выводы:

- На фоне приема варфарина у больного развился тяжелый, несовместимый с жизнью геморрагический синдром (несмотря на относительно небольшую дозу препарата 5 мг/сут).
- Причины:
 - отсутствовал контроль МНО;
 - геморрагический синдром дебютировал относительно редким проявлением – поражением суставов:
 - положение усугубилось назначением НПВП для «лечения» суставного синдрома (мелоксикама, лорноксикама и диклофенака) которые усиливают антикоагулянтный эффект варфарина.

Необычное осложнение, возникшее на фоне приёма АК

- Пациент Я. 78 лет, врач, был госпитализирован в клинику 05.07.15 в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии.
- В анамнезе – перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (2004 г.), протезирование аортального клапана из-за фиброкальциноза и стеноза (2006 г.), имплантация электрокардиостимулятора в связи брадиформой фибрилляции предсердий (2012 г.)
- Постоянный (с 2004 г.) приём синкумара (2-3 мг/сут под контролем протромбинового индекса на уровне 42- 45%).

На фоне лечения состояние улучшилось:

- синкумар (2 мг/сут), спиронолактон (25 мг/сут), фуросемид (40 мг/сут) лизиноприл (10 мг/сут), дигоксин (0.25 мг/сут), карведилол (12,5 мг/сут)
- уменьшились застойные явления в большом и малом кругах кровообращения,
- заметно возросла толерантность к физической нагрузке.

16.07.15 ночью, во время неглубокого сна, пациент услышал шум летающего комара и ощутил его укус в нижнюю часть параорбитальной области справа.

Утром следующего дня в зоне укуса насекомого была обнаружена гематома





Насекомое, предположительно сделавшее укус
(комар рода *Anopheles Maculipennis*)

Спустя десять
дней без всякой
терапии гематома
у пациента исчезла



Факторы антикоагулянтной активности

- возраст пациента,
- различная сопутствующая патология,
- пищевые продукты, содержащие витамин К (рыба, печень, шпинат, капуста, цветная капуста, брокколи и брюссельская капуста),
- напитки (травяной чай),
- пробиотики и пищевые добавки, такие как аминокислоты и незаменимые жирные кислоты,
- одновременный прием других медикаментов (НПВП, глюкокортикостероиды и др).

Противопоказания

- Невыполнение рекомендаций врача (отсутствие контроля МНО),
- Острое и хроническое кровотечение,
- Нарушения функций печени и почек,
- Артериальная гипертензия,
- Появление неожиданных симптомов должно рассматриваться и через призму возможного начала геморрагического синдрома, связанного с приемом этого препарата.

Как минимизировать риск кровотечений при применении антикоагулянтов?

- Контроль гипертензии
- Устранение источника желудочно-кишечного кровотечения. При риске кровотечения из ЖКТ применять варфарин или редуцированные дозы новых антикоагулянтов
- У пациентов старше 75 лет применять дабигатран 110 мг x 2 р/день
- МНО 2,0-3,0, время в терапевтическом диапазоне более 70% (при невозможности применения новых антикоагулянтов)
- Отказ от алкоголя
- Не назначать антикоагулянты пациентам с высоким риском падений и тяжелой деменцией
- Не применять гепарин и НМГ при вынужденной временной отмене пероральных антикоагулянтов

Неотложная помощь при кровотечениях во время приёма варфарина.

| Тяжесть кровотечения | Неотложная помощь |
|----------------------|---|
| Малое | Отмена варфарина до МНО менее 2,0 |
| Средней тяжести | Восстановление ОЦК, переливание эритроцитарной массы, устранение причины кровотечения (гастроскопия) Решение вопроса о назначении витамина К 1-10 мг в/в |
| Большое/жизнеопасное | Переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, препарата протромбинового комплекса |

Неотложная помощь при кровотечениях во время приёма НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ.

| Тяжесть кровотечения | Неотложная помощь |
|----------------------|---|
| Малое | Отмена препарата на 1 день. |
| Средней тяжести | Восстановление ОЦК, переливание эритроцитарной массы, устранение причины кровотечения (гастроскопия) Сорбенты или промывание желудка при приеме последней дозы менее 4 часов назад |
| Большое/жизнеопасное | Специфический антидот (идаруцизумаб для дабигатрана, андексанет-альфа для ингибиторов фактора Ха) Переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, препарата протромбинового комплекса |