

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОТРАВЛЕНИЯ ВАРФАРИНОМ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

Р.А. НАРЗИКУЛОВ^{1,2}, Б.Р. РУСТАМОВ³, Н.Д. ЗАПАШНИКОВ¹

¹ГБУЗ ЛО «Всеволожская межрайонная больница», Ленинградская область, Россия

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Россия

³ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

A CLINICAL CASE OF WARFARIN POISONING WITH A FAVORABLE OUTCOME

R.A. NARZIKULOV^{1,2}, B.R. RUSTAMOV³, N.D. ZAPASNIKOV¹

¹Vsevolozhsk interdistrict hospital, Leningrad region, Russia

²I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Представлен случай острого перорального отравления антикоагулянтом непрямого действия тяжелой степени, осложненный развитием токсической коагулопатии и кровотечения у пациентки 69 лет. Острое отравление проявлялось коагулопатией тяжелой степени, желудочно-кишечным кровотечением, дыхательной недостаточностью и метаболическим алкалозом. Интенсивная терапия включала в себя коррекции: инфузционную, трансфузционную, детоксикационную, коррекцию нарушений кислотно-основного состояния, антиагреганты, статины, антигипертензивную терапию, кислородотерапию и нормализацию энергетического баланса. Для быстрой нейтрализации антикоагулянта непрямого действия использовалась свежезамороженная плазма (СЗП) как препарат первой линии терапии. В результате проведенной интенсивной терапии на четырнадцатые сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: острое отравление, варфарин, токсическая коагулопатия, международное нормализованное отношение, свежезамороженная плазма.

The article presents a case of acute oral poisoning with a severe indirect anticoagulant, complicated by the development of toxic coagulopathy and bleeding in a 69-year-old patient. Acute poisoning was manifested by severe coagulopathy, gastrointestinal bleeding, respiratory failure, and metabolic alkalosis. Intensive therapy included: infusion, transfusion, detoxification, correction of acid-base disorders, antiplatelet agents, statins, antihypertensive therapy, oxygen therapy and normalization of energy balance. To quickly neutralize the indirect anticoagulant, fresh frozen plasma (FFP) was used as the first-line drug of therapy. As a result of intensive care, on the fourteenth day, the patient was discharged in a satisfactory condition.

Key words: acute poisoning, warfarin, toxic coagulopathy, international normalized ratio, fresh frozen plasma.

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol14_iss5/a14

Варфарин является самым распространенным антикоагулирующим препаратом для перорального применения, который ингибирует метаболизм витамина К, необходимый для активации факторов II, VII, IX и X. Варфарин блокирует внешнюю систему и общий путь каскада свертывания крови. После прекращения приема препарата восстановление активности витамина К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней [3, 6].

Широко используется при венозной тромбоэмболии и для профилактики эмболии у пациентов с искусственными клапанами сердца или мерцанием предсердий. Коррекцию дозы производят с учетом международного нормализованного отношения (МНО). Уровень МНО – 2,5-3,5 в случае искусственных клапанов сердца или антифосфолипидных синдромов [2, 3].

Противопоказания включают в себя любые состояния, при которых риск кровотечения или нежелательной ре-

акции превышает клиническую пользу: кожная реакция, недавно перенесенное хирургическое вмешательство, активное или потенциальное желудочно-кишечное, внутримозговое или урогенитальное кровотечение [3, 4].

Осложнения, связанные с кровотечением при использовании варфарина: 15% пациентов в год, 4,9% случаев массивных кровотечений, до 0,8% случаев заканчиваются летальным исходом, чаще всего в случае внутричерепного кровоизлияния, значительно возрастают при МНО выше 4 [2, 5].

Представляем вашему вниманию клинический случай острого отравления варфарином с благоприятным исходом пациентки 69 лет с массой тела 112 кг и ростом 160 см (индекс массы тела – 43,75 кг/м²). Больная доставлена в стационарное отделение скорой медицинской помощи многопрофильного стационара бригадой скорой помощи с жалобами на тошноту, рвоту черного цвета, боли в живо-

те, стул черного цвета с примесью крови, общую слабость. Со слов больной, случайно вместо других лекарств приняла, вероятнее всего, варфарин (количество не помнит). До приезда бригады скорой медицинской помощи отмечалось носовое кровотечение. На госпитальном этапе проводились кардиомониторное наблюдение, пульсоксиметрия и кислородотерапия. Зондовое промывание желудка и энтеросорбция не проводились. В стационарном отделении СМП больная осмотрена хирургом, терапевтом, кардиологом, оториноларингологом и реаниматологом. По тяжести состояния больная была госпитализирована в отделение анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения.

В анамнезе: длительное течение гипертонической болезни, синдром стенокардии, постоянная форма ФП около 10 лет. В 2013 году – протезирование аортального клапана. В 02.2021 года выполнена коронарография со стентированием передней межжелудочковой артерии и диагональной артерии (ПМЖА-ДА). Эндопротезирование левого тазобедренного сустава в 2014 году.

В качестве лекарственной терапии постоянно принимает клопидогрел 75 мг, ацетилсалициловую кислоту 125 мг, варфарин 5 мг под контролем МНО (последнее МНО 1,3 за 30 дней до госпитализации), лозартан 100 мг 2 раза/сутки, розувастатин 30 мг.

При поступлении общее состояние тяжелое. Сознание ясное (по шкале комы Глазго (ШГК) – 15 баллов). В месте, времени, собственной личности ориентирована. Доставлена на каталке, положение пассивное. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы бледноватого цвета, влажные, холодные на ощупь. Акроцианоз носогубного треугольника. Видимые слизистые бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается пастозность лица и отеки нижних конечностей. Костно-мышечная система без патологии. Дыхание спонтанное. Частота дыхательных движений – 28 в минуту, сатурация кислорода (SpO_2) составляла 89% при концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) 21%. В легких – перкуторный легочный звук. При аусcultации – жесткое дыхание, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца аускультативно приглушены, аритмичные. Частота сердечных сокращений – 116 ударов в минуту, аритмичные. Артериальное давление – 130/90 мм рт. ст. Язык сухой. Живот умеренно вздут, болезненный во всех отделах. При перкуссии печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см. Селезенка не пальпируется. Стул черный, с примесью крови. Мочеиспускание – свободное.

Основной диагноз: острое пероральное отравление варфарином тяжелой степени в быту, случайное – ошибочный прием.

Осложнение: токсическая коагулопатия тяжелой степени. Желудочно-кишечное кровотечение. Постгеморрагическая анемия средней степени.

Сопутствующий диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения – 2 фк. Коронарография со стентированием коронарных ПМЖА-ДА от 19.02.2021 года. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО – 4. Атеросклеротический постинфарктный симптом (АПС) с протезированием аортального клапана (АК) от 2013 г. Сахарный диабет II типа. Ожирение III ст.

Были проведены лабораторные диагностические исследования: в клиническом анализе крови выявлены снижение гемоглобина – 88 г/л., гематокрит – 25,1%, эритроцитов – $3,05 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов – $192 \times 10^9/\text{л}$. Изменения показателей биохимического анализа крови: общий билирубин – 32,8 (0–20,5) ммоль/л, С-реактивный белок – 301,1 (0–5) мг/л, глюкоза – 8,29 (3,5–5,7) ммоль/л. Показатели газов крови и КОС: рН – 7,54, парциальное давление кислорода в артериальной крови – 99 мм рт. ст., парциальное давление углекислоты в артериальной крови – 38,7 мм рт. ст., ВЕ – 2,2 ммоль/л, лактат – до 1,6 ммоль/л. Показатели коагулограммы: АЧТВ – 33 сек., МНО – 1,82, протромбиновый индекс – 65%, фибриноген – 7,9 г/л.

альной крови – 60 мм рт. ст., парциальное давление углекислоты в артериальной крови – 23,3 мм рт. ст., ВЕ – 2,5 ммоль/л, лактат до – 2,5 ммоль/л. Водно-электролитных нарушений не выявлено. Изменены показатели коагулограммы: АЧТВ – 72,3 сек., МНО – 7,6, протромбиновый индекс – 57%, фибриноген – 10 г/л. Изменения общего анализа мочи: белок – 2 г/л, эритроциты – 8–10 в поле зрения.

Проведены инструментальные исследования: Эзофагогастроудоденоскопия: эрозии тела желудка на фоне эритематозной гастропатии, желудочно-пищеводный рефлюкс, атрофические изменения слизистой оболочки желудка. УЗИ органов брюшной полости и почек: гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Уплотнение полостной системы почек. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: КТ-признаков инфильтративных изменений не выявлено. Электрокардиография: тахисистолическая форма ФП с ЧСС – 115 ударов в минуту. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка. Диффузные изменения процессов реполяризации.

В отделении реанимации и интенсивной терапии определена группа крови и резус-фактор: АВ (IV) Rh (–) – отрицательный. Получено 4 дозы СЗП АВ (IV) Rh (–). После проведения биологической пробы начата внутривенная трансфузия СЗП капельным способом. Начата кислородотерапия увлажненным кислородом через носовые канюли 6 л/мин. Установлен орогастральный зонд и желудок промыт одномоментным введением воды комнатной температуры по 350 мл, общий объем – 12 литров (до чистых промывных вод). Проведена энтеросорбция (активированный уголь – 100 г). Проводилась инфузионная (кристаллоидно-коллоидная из расчета 3:1), трансфузионная (СЗП 10 мл/кг), H_2 блокаторы (омепразол 40 мг/сутки), антигипоксанты (цитофлавин – 40 мл в сутки, меглюмина натрия сукцинат – 10 мг/кг/сутки), симптоматическая терапия (сорбифердурулес) и кислородотерапия. Учитывая клиническую картину продолжающегося кровотечения, а также МНО – 7,6, были отменены аспирин и варфарин до стабилизации состояния и показателей коагулограммы. В результате проведенной интенсивной терапии состояние больной улучшилось, и на третий сутки больная была переведена в профильное отделение.

По показателям лабораторных исследований при переводе в профильное отделение: в клиническом анализе крови гемоглобин – 94 г/л, гематокрит – 29%, эритроциты – $3,23 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $289 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 23,4 ммоль/л, С-реактивный белок – 98 мг/л, глюкоза – 6,67 ммоль/л. Показатели газов крови и КОС: рН – 7,43, парциальное давление кислорода в артериальной крови – 99 мм рт. ст., парциальное давление углекислоты в артериальной крови – 38,7 мм рт. ст., ВЕ – 2,2 ммоль/л, лактат – до 1,6 ммоль/л. Показатели коагулограммы: АЧТВ – 33 сек., МНО – 1,82, протромбиновый индекс – 65%, фибриноген – 7,9 г/л.

Больная на четырнадцатые сутки от начала госпитализации выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение гастроэнтеролога и кардиолога.

Обсуждение

В настоящее время в РФ, как и во всем мире, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности. К ним относятся: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения. При кардиологических заболеваниях требуется антикоагулянтная терапия [4, 1]. Предпочтение в лечении кардиологических больных

чаще отдают новым пероральным антикоагулянтам, которые, согласно современным представлениям, не требуют постоянного лабораторного контроля. Однако среди заболеваний сердца встречаются патологии, требующие приема антикоагулянтов непрямого действия или антагонистов витамина К, например, варфарина. Полнота оценки состояния системы гемостаза таким пациентам, применяющим эти препараты, очень важна. В настоящее время для этой цели используются коагуляционные тесты, включающие протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, подсчет международного нормализованного отношения, определение уровня фибриногена А [3,6].

В представленном клиническом случае огромную роль в развитии тяжелого отравления антикоагулянтом непрямого действия сыграл ошибочный прием большой дозы варфарина. Диагноз был выставлен на основании данных коагулограммы (МНО – 7,6). Как известно, целевой уровень МНО у пациентов с протезированным клапаном сердца находится на уровне 2,5–3,5. В данном случае трансфузия свежезамороженной плазмы была необходима вследствие кровотечения, развившегося на фоне большой дозы варфарина.

Таким образом, свежая замороженная плазма использовалась как препарат первой линии терапии, когда потребовалась быстрая нейтрализация антикоагулянта непрямого действия.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Новикова Н.А., Воловченко А.Н. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии. Атеротромбоз 1-2016 50-57. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. [Novikova N.A., Volovechenko A.N. «Varfarin: mesto v sovremennoy antikoagulyantnoy terapii» Aterotromboz 1-2016 50-57. «Varfarin: mestov sovremennoy antikoagulyantnoy terapii» Aterotromboz. Pervyy Moskovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitetim I.M. Sechenova.].
- Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008; 133:160S-198S.
- Garcia D.A., Crowther M.A. Reversal of warfarin: Case-based practice recommendations. Circulation. 2012; 125:2944-2947.
- Holbrook A.E., Schulman S., Witt D.M. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141: e152S-e184S.
- Sarode R., Matevosyan K., Bhagat R. et al. Rapid warfarin reversal: A 3-factor prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa cocktail for intracerebral hemorrhage. J Neurosurg. 2012;116: 491-497.
- Weinberger J., Cipolle M.. Optimal reversal of novel anticoagulants in trauma. Crit Care Clin. 2017;33: 135-152.

ЯХШИ НАТИЖА БИЛАН ТУГАГАН ВАРФАРИНДАН ЗАҲАРЛАНИШ КЛИНИК ҲОЛАТИ

Р.А. НАРЗИКУЛОВ^{1,2}, Б.Р. РУСТАМОВ³, Н.Д. ЗАПАСНИКОВ¹

¹Всеволожск туманларо шифоноаси, Ленинград вилояти, Россия

²И.И. Жанелидзе номидаги Санкт-Петербург тез тиббий ёрдам илмий-текшириш институти, Санкт-Петербург, Россия

³И.П. Павлов номидаги Биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети, Россия

69 ёшдаги бемор аёлнинг токсик коагулопатия ва қонаш билан асоратланган бевосита таъсир қилувчи антикоагулянт билан ўтқир перорал заҳарланиш ҳолати ёритилган. Ўтқир заҳарланиш оғир даражали коагулопатия, ошқозон-ичақдан қон кетиш, нафас етишмовчилиги ва метаболик алкалоз билан намоён бўлди. Интенсив терапия инфузион, трансфузион, детоксикацион, антигипертензив даводан, кислота-ишқорий бузилишларни тўғрилаш, антиагрегантларни, статинларни буюришдан, оксигенотерапия ва энергетик балансни нормаллаштиришдан иборат бўлди. Бевосита таъсир қилувчи антикоагулянтни тезкор нейтраллаш мақсадида янги музлатилган зардоб давонинг биринчи навбати сифатида кўлланилди. Кўрсатилган даво чоралари натижасида bemor 14-куни қониқарли аҳволда уйига чиқарилди.

Калит сўзлар: варфарин, ўтқир заҳарланиш, токсик коагулопатия, янги музлатилган зардоб.

Сведения об авторах:

Нарзикулов Рустам Абдухалимович – доктор медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». Тел.: +79219727355, E-mail: rnarzikulov@yandex.ru.

Рустамов Бежан Рустамович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова.

Запасников Никита Дмитриевич – заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения ГБУЗ ЛО «Всеволожская межрайонная больница».

Поступила в редакцию: 06.11.2021

Information about authors:

Narzikulov Rustam Abdulkhalimovich – Doctor of Medical Sciences, Researcher, Department of Clinical Toxicology, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Tel.: + 79219727355, Email: rnarzikulov@yandex.ru.

Rustamov Bezhon Rustamovich – student of the medical faculty of First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Zapasnikov Nikita Dmitrievich – head of the department of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy for the adult population, Vsevolozhsk interdistrict hospital.

Received: 06.11.2021