

## Гематома гортаноглотки – редкий случай осложнения антикоагулянтной терапии

И.Н. Пасечник<sup>1</sup>, С.А. Бернс<sup>2</sup>, А.А. Голикова<sup>1</sup>, П.А. Талызин<sup>3</sup>,  
Р.Р. Курганов<sup>3</sup>, К.В. Зверев<sup>3</sup>, А.Л. Мясников<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,  
<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,  
<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы

Представлена нестандартная клиническая ситуация, связанная с передозировкой варфарина и развитием гематомы гортаноглотки у пациента, страдающего пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, с наличием в анамнезе инфекционного эндокардита аортального клапана и протезирования последнего механическим протезом. Доза принимаемого варфарина колебалась от 5 до 15 мг/сут, последний раз МНО определялось за 3 мес до развития осложнения. В день поступления не было возможности определить МНО, поскольку сгусток не образовывался. По данным компьютерной томографии тканей шеи с усилением контрастным препаратом определялось асимметричное сужение просвета гортаноглотки, утолщение стенки гортаноглотки, надгортанника за счет инфильтрации (кровью?). Согласно консультации ЛОР-врача, у пациента имелись отечно-инфильтративный фаринголарингит, подслизистая гематома гортаноглотки.

Пациент находился в отделении реанимации с учетом возможного возникновения дыхательных нарушений вследствие обструкции дыхательных путей, перелито 600 мл свежезамороженной плазмы. Через сутки от поступления уровень МНО составил 2,8, целевые значения МНО достигнуты при назначении варфарина 7,5 мг/сут. Через 6 сут от поступления полностью купированы явления гематомы гортаноглотки, пациент выписан под амбулаторное наблюдение. Передозировка не прямых антикоагулянтов является мультидисциплинарной проблемой из-за различной локализации кровотечений. С такими пациентами приходится сталкиваться врачам многих специальностей: хирургам, анестезиологам-реаниматологам, кардиологам, терапевтам.

**Ключевые слова:** гематома гортаноглотки, не прямые антикоагулянты, передозировка.

The authors describe an atypical clinical case caused by Varfarin overdose and hematoma development in a patient suffering of paroxysmal atrial fibrillation and having in anamnesis infectious endocarditis of the aorta valve and mechanical prosthesis of the latter. The dosage of the prescribed Varfarin was from 5 till 15 mg per day. The international normalization ratio (INR) was measured in him three months before this complication. On the day of admission there were no possibility to measure INR because a clot had not been formed yet. By CT findings of neck tissues with enhanced contrast an asymmetric narrowing of laryngeal-pharyngeal lumen and thickening of laryngeal-pharyngeal wall and epiglottis due to infiltration (blood?) were seen. A consulting ENT specialist revealed edematous infiltrative laryngopharyngitis and submucous hematoma in the laryngeal-pharyngeal zone.

The patient was transferred to ICU because of possible breathing problems due to the obstruction of his airways. He was transfused 600 ml of fresh frozen plasma. In a day after the admission INR level was 2.8; target INR levels were achieved after Varfarin intake in dosage 7.5 mg per day. In 6 days after the admission all symptoms of laryngopharyngeal hematoma disappeared. The patient was discharged from the hospital for out-patient follow-up. The overdose of indirect anticoagulants is a multidisciplinary problem because bleedings may have various locations. Many physicians face such problem: surgeon, anaesthesiologists, resuscitation specialists, cardiologists, therapists.

**Key words:** hematoma hypopharynx, indirect anticoagulants, overdose.

Непрямые антикоагулянты (НАК) используются в клинической практике более 60 лет [2]. Совершенствование диагностики и лечения тромбозов и тромбоемболий, развитие некоторых современных хирургических и терапевтических методов лечения, появление новых данных многочисленных эпидемиологических и клинических исследований обуславливает увеличение числа больных, которым постоянно или в течение ограниченного времени необходимо принимать НАК. В течение последнего десятилетия расширился спектр антикоагулянтов, назначаемых для лечения и профилактики тромбоемболических осложнений. В конце XX века в стационарах для парентерального введения чаще всего использовали нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, относящиеся к антикоагулянтам прямого действия. Амбулаторно назначали НАК – антагонисты витамина К, представленные в виде таблетированных форм.

Однако в последнее время спектр антикоагулянтов расширился, появились новые препараты как для парентерального введения – фондапаринукс натрия (Арикстра), так и назначаемые per os преимущественно на амбулаторном этапе – дабигатрана этексилат (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто), апиксабан (Эликвис). Фондапаринукс натрия относится к непрямым ингибиторам фактора Ха, дабигатрана этексилат непосредственно нейтрализует тромбин, а ривароксабан и апиксабан являются прямыми ингибиторами фактора Ха.

Несмотря на появление новых лекарственных средств, для профилактики тромботических осложнений основным препаратом, назначаемым длительно на всех этапах лечения, остается варфарин. Это связано с целым рядом факторов: отсутствием антидотов, недостаточной осведомленностью специалистов о новых антикоагулянтах и скудностью схем профилактики на основе но-

вых лекарственных средств, небольшим опытом их применения, ценовым фактором. Не стоит забывать и консерватизм врачей, которых пугают возможные осложнения при применении незнакомых им препаратов.

Варфарин относится к группе антагонистов витамина К, которые подразделяются на монокумарины (варфарин, синкумар), дикумарины (дикумарин, тромексан), индадионы (фенилин, дипоксин). Механизм действия варфарина связан с угнетением активности фермента, преобразующего витамин К в его эпоксидную форму, необходимую для карбоксилирования ряда факторов свертывания крови, образующихся в печени (протромбин, факторы VII, IX и X), и антикоагулянтных протеинов С, S и Z. В результате синтезируются частично декарбоксилированные белки со сниженной коагуляционной активностью. Такие белки называются PIVKA (от англ. – Proteins induced by vitamin K absence/ antagonism). Наступление антикоагулянтного действия варфарина и других антикоагулянтов непрямого действия зависит от скорости исчезновения из крови активных форм факторов коагуляции, синтез которых прекращается после приема препаратов. Исчезновение этих факторов напрямую зависит от времени их полужизни в плазме крови: фактор VII и протеин С 6–7 ч, фактор IX и X 24 ч, протеин S 30 ч, фактор II 90 ч. Для эффективной антикоагуляции требуется снижение активных форм факторов коагуляции не менее чем на 20% от нормы. Между тем через 24 ч после приема варфарина уровни активных форм факторов VII и протеина С составляют около 20% от нормы, но фактор II (протромбин) не снижается до этого уровня в течение 1–2 нед [3].

Это означает, что варфарин следует относить к медленно действующим НАК. Данный эффект особенно выражен при использовании в начале терапии высоких доз варфарина (более 10 мг) и может привести к развитию тромбозов. Антикоагулянтное действие варфарина проявляется в течение 24 ч после приема препарата внутрь, но достигает максимума примерно через 36 ч и продолжается до 4–5 дней. Для оценки антикоагулянтного действия варфарина используется определение протромбинового времени, величина которого определяется уровнями активных форм факторов II, V, VII и X. Хотя уровень фактора IX не измеряется, обычно он снижается параллельно с уровнем фактора X. Клинические и лабораторные исследования показали, что удлинение протромбинового времени в 1,5–2 раза выше нормальных значений предотвращает рост тромба.

НАК назначают как хирургическим, так и терапевтическим больным. В хирургической клинике варфарин чаще всего назначают пациентам с механическими протезами клапанов сердца, при остром венозном тромбозе и тромбозу легочной ар-

терии, рецидивирующих артериальных эмболиях. В терапевтических отделениях варфарин применяется при острых и хронических аневризмах сердца с пристеночным тромбозом, подготовке к электрической или фармакологической кардиоверсии, фибрилляции предсердий с риском возникновения ишемического инсульта и т.д.

Схемы назначения варфарина и перевод с прямых антикоагулянтов на непрямые подробно описаны в литературе [1]. Также тщательно обсуждается диета больных, получающих варфарин, перечисляются продукты, содержащие витамин К, и его дозы.

Контроль за эффективностью назначения варфарина осуществляется с помощью протромбинового времени с представлением результатов в виде международного нормализованного отношения (МНО), расчет которого повышает безопасность терапии, так как позволяет учесть особенности препаратов тромбопластина, используемых в каждой конкретной лаборатории. Величина МНО прямо пропорциональна степени достигнутой антикоагуляции (целевой диапазон), при котором достигают оптимального соотношения эффективности лечения и риска кровотечений у больных в возрасте до 75 лет, соответствует МНО в пределах 2,0–3,0 (для пациентов с искусственными клапанами сердца в большинстве случаев целевой диапазон МНО составляет 2,5–3,5). Для больных старше 75 лет в связи с повышенным риском геморрагических осложнений целесообразно использовать более щадящие режимы антикоагуляции с диапазоном МНО от 1,6 до 2,5, в среднем равным 2,0 [4, 6, 7].

Принято считать, что для предупреждения венозного тромбоза протромбиновое время необходимо увеличить в 1,5–2 раза, а для профилактики артериального тромбоза – в 2,5–4,5 раза [5, 8, 9].

При назначении варфарина существует риск возникновения кровотечений. Чаще всего встречаются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гематурия, кровохарканье, метроррагия. Кровотечения условно подразделяются на большие и малые, классификация кровотечений представлена в табл. 1. По данным разных авторов, частота кровотечений колеблется от 9 до 26,5%, из них больших – от 0,3 до 4,2% [6].

Нам пришлось столкнуться с нестандартной клинической ситуацией, связанной с передозировкой варфарина. Ниже приведено ее описание.

**Б о л ь н о й Д.**, 56 лет, был доставлен 6.11.2014 бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в приемное отделение больницы с жалобами на боли в горле, нехватку воздуха, одышку. Направительный диагноз: заглоточный абсцесс. На догоспитальном этапе проводилась ингаляция кислорода через носовую катетер, поскольку отмечалось снижение сатурации крови (SpO<sub>2</sub>) до 88% по данным пульсоксиметрии.

Классификация геморрагических осложнений при терапии непрямыми антикоагулянтами (Fihn S.D., 1993)

Большие кровотечения	
Фатальные	- повлекшие смерть больного и которые не могли развиваться без приема непрямым антикоагулянтов
Жизнеугрожающие	- приведшие к нарушению сердечной деятельности и возникновению дыхательной недостаточности; - потребовавшие хирургического или ангиографического вмешательства; - сопровождающиеся двумя из нижеперечисленных признаков: 1) снижением систолического АД ниже 90 мм рт.ст; 2) снижением Нт менее 20%; 3) потерей не менее 3 доз крови; - приведшие к необратимым последствиям (инфаркт миокарда, инсульт, слепота, гемоторакс)
Серьезные	- желудочно-кишечное кровотечение явное или скрытое, выявленное при эндоскопическом исследовании; - гематурия, продолжавшаяся более 2 сут или потребовавшая проведение цистоскопии; - кровохарканье; - кровотечение, потребовавшее переливание не менее 2 доз крови
Малые кровотечения	
Любые внутренние кровотечения, которые не потребовали госпитализации, дополнительного обследования и лечения (гематурия, геморроидальные кровотечения, подкожные гематомы, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровоточивость десен, кровотечения после экстракции зуба)	

Анамнез: в течение длительного времени страдает артериальной гипертензией, нерегулярно принимает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В 2006 г. выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом. Со слов больного, перенес инфекционный эндокардит на фоне врожденного порока сердца (выписка не представлена). С 2006 г. у пациента возникла пароксизмальная форма фибрилляции предсердий с частотой приступов 1–2 раза в год. Приступы купируются самостоятельно. Пациент длительно принимает варфарин, однако без регулярного контроля МНО, доза колеблется от 5 до 15 мг/сут. Последний контроль МНО проводился в августе 2014 г. – 1,5. Настоящее ухудшение – с 05.11.2014, когда появились боли в горле, 06.11.2014 состояние ухудшилось, возникло чувство нехватки воздуха. Вызвал бригаду СМП, госпитализирован в стационар.

В 17 ч 30 мин 06.11.2014 в приемном отделении пациент осмотрен терапевтом. Состояние тяжелое, в сознании, но несколько возбужден. Жалобы на «ком в горле», чувство нехватки воздуха. Кожные покровы обычной окраски, петехий и экхимозов нет. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно. Температура тела 36,2 °С. В области грудины имеется шрам от перенесенного оперативного вмешательства. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ЧДД 24 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 100 в 1 минуту, АД 150/90 мм рт.ст.

Консультация ЛОР-врача: отечно-инфильтративный фаринголарингит. Подслизистая гематома гортаноглотки.

Лабораторно: гемоглобин, количество лейкоцитов и величина СОЭ в пределах нормы.

С учетом анамнеза и клинической картины состояние пациента расценено как осложнение терапии варфарином в виде возникновения подслизистой гематомы гортаноглотки. С учетом возможного возникновения дыхательных нарушений вследствие обструкции дыхательных путей пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В ОРИТ проводились мониторинг основных параметров жизнедеятельности, ингаляция увлажненного кислорода (SpO<sub>2</sub> 95%).

От 18 ч 6.11.2014 – МНО не определяется (сгусток не образуется), число тромбоцитов 205 · 10<sup>9</sup>/л.

ЭКГ от 06.11.2014 – ритм синусовый, ЧСС 84 в 1 минуту, очаговой патологии не выявлено.

В 20 ч 15 мин 06.11.2014 выполнена компьютерная томография тканей шеи с усилением контрастным препаратом. При исследовании определяется асимметричное сужение просвета гортаноглотки, утолщение стенки гортаноглотки, надгортанника за счет инфильтрации (кровью?). Дополнительных объемных образований не выявлено.

При проведении эхокардиографии выявлены признаки гипертрофии левого желудочка, искусственный аортальный клапан, вегетаций не выявлено.

06.11.2014 в 23 ч 30 мин – МНО не определяется (сгусток не образуется), АЧТВ 96,4 с, число тромбоцитов 211 · 10<sup>9</sup>/л.

В функциональных пробах печени – умеренное повышение АЛТ и АСТ.

Остаются жалобы на ком в горле, чувство нехватки воздуха. Учитывая анамнез – подтвержденную передозировку варфарина, решено провести заместительную терапию, перелито 600 мл свежемороженой плазмы.

В дальнейшем состоянии больного наблюдалась положительная динамика. Жалоб не предъявлял, S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> 98% без ингаляции кислорода.

07.11.2014 в 11 ч уровень МНО составил 2,8, АЧТВ 104 с, фибриноген 3,2 г/л, число тромбоцитов 223 · 10<sup>9</sup>/л.

Продолжена терапия варфарином 5 мг/сут. Пациент переведен в терапевтическое отделение. Целевые значения МНО достигнуты при назначении варфарина 7,5 мг/сут.

12.11.2014 пациент консультирован ЛОР-врачом: жалоб нет, гортань – голосовая щель широкая, слизистая гортани синюшная. Может быть выписан под амбулаторное наблюдение.

Таким образом, мы столкнулись с редким осложнением терапии варфарином в виде подслизистой гематомы гортаноглотки. Важно подчеркнуть, что других геморрагических проявлений не было. Изменения наблюдались лишь в уровне МНО. Тактика ведения больных при передозировке варфарина изложена в виде алгоритма лечебных мероприятий (табл. 2). Вместе с тем не все

Алгоритм при передозировке антикоагулянтов непрямого действия

МНО	Тактика врача
> 5,0 < 9,0 без кровотечения	Пропустить 1–2 приема препарата, возобновить при МНО < 3,0
> 9,0 без значимого кровотечения	Отменить препарат и назначить витамин К <sub>1</sub> в дозе 2,5-5 мг внутрь, контроль МНО, возобновить прием препарата при МНО < 3,0
Серьезное кровотечение при любом значении МНО	Отменить препарат. Ввести внутривенно витамин К <sub>1</sub> (10 мг), перелить свежемороженную плазму.
Угрожающее жизни кровотечение	Отменить препарат. Ввести свежемороженную плазму, рекомбинантный фактор VII и внутривенно витамин К <sub>1</sub>

клинические ситуации удастся вместить в узкие рамки рекомендаций. Согласно вышеизложенному протоколу, при превышении МНО > 9,0 необходимо отменить варфарин и ввести витамин К<sub>1</sub>. В нашей ситуации активного кровотечения не было. Однако, учитывая локализацию гематомы и угрозу возникновения жизнеугрожающей ситуации - обструкции дыхательных путей, мы назначили свежемороженную плазму.

В дальнейшем наблюдалось уменьшение размеров гематомы, достижение целевых значений МНО. Подбор дозы варфарина осуществлялся на основании стандартного протокола. Это осложнение не описано в классификации, предложенной S.D. Fihn в 1993 г., однако рассматриваемый случай может быть отнесен к жизнеугрожающим состояниям.

Возможности коррекции нарушений гемостаза при терапии НАК включают назначение препаратов витамина К и свежемороженной плазмы. В литературе еще встречаются рекомендации по назначению викасола, однако он представляет собой витамин К<sub>3</sub>, который неэффективен в этих ситуациях. Патогенетически оправдано применение витамина К<sub>1</sub> [4]. В острых ситуациях единственным вариантом является переливание свежемороженной плазмы. Однако недавно у клиницистов появилась еще одна возможность коррекции неконтролируемой гипокоагуляции, вызванной непрямыми антикоагулянтами, – введение препарата, содержащего факторы протромбинового комплекса и белок С – протрокомплеск 600 (Бакстер, США).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что количество больных, принимающих НАК, постоянно увеличивается, соответственно растет число осложнений. Передозировка НАК является мультидисциплинарной проблемой из-за различной локализации кровотечений. С такими пациентами приходится сталкиваться врачам многих специальностей – хирургам, анестезиологам-

реаниматологам, кардиологам, терапевтам и т.д. В нашей клинической ситуации мы столкнулись с редким осложнением – гематомой гортаноглотки. Тактика ведения больных с передозировкой НАК должна определяться на основе действующих алгоритмов, но с учетом локализации гематомы и источника кровотечения.

#### Литература

1. Баркаган З.С., Мамот А.П., Тараненко И.А. и др. Основы пролонгированной профилактики терапии тромбозом болей антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг): методические указания. Ньюдиамед. 2003. - ISBN:5-88107-045-3. - 41 с.
2. Грибаускас П.С. Украинский журнал кардиологии. 2002; 2: 15-31.
3. Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М. Терапевтический архив. 1989; 7: 151-153.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. Флебология. 2010; 1: 3-37.
5. Ansell J., Poller L., Bussey H. et al. Chest. 2004; 126: 2333 p.
6. ACCP American college of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest. 2012.
7. Becker R.C., Fintel D.J., Green D. Antithrombotic therapy. 4th edition. New York. 2006.
8. Genton E.E. Warfarin. In: Messerli F. (ed.). Cardiovascular drug therapy. 1th edition. Philadelphia. 1996. 1517-1521.
9. Majerus P.W., Tollefsen D.M. The pharmacological basis of therapeutics. 11th edition. New York. 2006. 1467–1488.