

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА

У 91-ЛЕТНЕЙ ПАЦИЕНТКИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ИМЕЮЩЕЙ ВЫСОКИЕ РИСКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов в пожилом возрасте представляет серьезную проблему для клиницистов. У лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) возраст старше 70 лет является фактором, существенно повышающим риск тромбоэмболических событий, и 71% инсультов на фоне ФП происходит именно в данной возрастной группе [1]. Терапия варфарином у лиц старше 75 лет крайне сложна, с одной стороны, из-за их большей чувствительности к антагонистам витамина К (им часто требуются гораздо меньшие дозы для достижения целевого МНО по сравнению с более молодыми пациентами), а с другой стороны, из-за сильных колебаний МНО вследствие приема сопутствующих лекарств, плохого соблюдения диеты и худшей приверженности терапии антикоагулянтами. Кроме того, не следует забывать, что в этом возрасте существенно повышается вероятность геморрагических событий за счет наличия таких сопутствующих состояний, как хроническая болезнь почек, анемия, а также из-за более частых падений [2]. Для более безопасного ведения пациентов с ФП на варфарине следует чаще контролировать МНО, но, к сожалению, в реальной практике у пожилых пациентов это не всегда возможно.

Ключевые слова:

антикоагулянтная терапия
фибрилляция предсердий
апиксабан

Появление класса прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), не требующих рутинного контроля показателей коагулограммы, позволяет их рассматривать в качестве хорошей альтернативы варфарину в возрастной группе старше 75 лет, исходя из данных субанализа в подгруппах ключевых исследований у пациентов с ФП неклапанной этиологии – Re-LY (дабигатран), ROCKET-AF (ривароксабан) и ARISTOTLE (апиксабан) (табл. 1).

Как видно из таблицы, дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут оказался на 33% эффективней варфарина для профилактики инсульта и системных эмболий у лиц данной возрастной группы, а апиксабан превзошел варфарин как в эффективности (на 21%), так и в безопасности (на 31% больших кровотечений меньше, чем на варфарине).

Не только эти рассуждения были нам необходимы для персонализированного выбора ППОАК в ситуации, которая легла в основу данного клинического наблюдения.

Пациентка N, 91 год, наблюдается в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в течение 9 лет. Из анамнеза известно, что у пациентки с 1993 г. – ФП неклапанной

этиологии постоянной формы, субъективно не ощущаемая. В качестве антикоагулянтной терапии длительное время (с 2001 г.) принимала варфарин с регулярным (2 раза в месяц) контролем МНО: нахождение в целевом диапазоне (TTR) составило >70% времени. Среди сопутствующих заболеваний следует отметить артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (стенокардия III ф.к.), хроническую сердечную недостаточность III ф.к. по NYHA. Кроме того, по данным МРТ были выявлены признаки перенесенного ишемического инсульта. Также у пациентки имеется двусторонний коксартроз с выраженным болевым синдромом, по поводу чего бесконтрольно принимает нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в течение последних нескольких лет. Длительно страдает язвенной болезнью желудка (в 2009 г. – подозрение на желудочно-кишечное кровотечение с падением уровня Hb на 3 г/дл). Креатинин плазмы – 1,3 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI – 51 мл/мин. Пациентка обратилась в кабинет контроля антикоагулянтной терапии для последующего наблюдения и решения вопроса о возможной коррекции антикоагулянтной терапии.

ЭТАПЫ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

1-й этап. Выбор перорального антикоагулянта

Нужно ли менять антикоагулянтную терапию варфарином на ППОАК при наличии удовлетворительного контроля уровня МНО и нахождении в TTR>70% времени?

Риск развития ТЭО у данной пациентки по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет 8 баллов, что характеризует ее как пациентку с очень высоким риском развития кардиоэмболического инсульта до 6,7% в год, таким образом, пациентке однозначно показана антикоагулянтная терапия. Кроме того, данная пациентка находится в группе крайне высокого риска геморрагических событий при приеме антикоагулянтов, имея 5 (!) баллов по шкале HAS-BLED [6].

Таким образом, было принято решение о выборе апиксабана как наиболее безопасного перорального антикоагулянта, исходя из вышеизложенного.

2-й этап. Выбор дозы апиксабана.

Несмотря на то что в инструкции апиксабана снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки требуется только при наличии 2 критериев из 3 (возраст > 80 лет; вес < 60 кг, повышенный уровень креатинина плазмы), мы снижаем дозировку при наличии хотя бы одного данного критерия, если по шкале HAS-BLED пациенты имеют высокий риск кровотечений. Таким образом, было принято решение о назначении апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

В последующие 18 мес. пациентка принимала апиксабан без ишемических и геморрагических событий на его приеме. Затем в один из дней на фоне возникшего приступа стенокардии и применения больших доз нитроглицерина, у пациентки развилась гипотония (АД – 90/50 мм рт. ст.), стойкая дизартрия, онемение левой половины щеки, слабость в левой руке. Произошло немедленное оповещение лечащего врача о сложившейся ситуации, и пациентка была экстренно госпитализирована в нейрореанимационное отделение. Прием апиксабана был приостановлен. По данным КТ геморрагический инсульт сразу же был исключен. По данным МРТ был подтвержден малый ишемический инсульт, генез которого мог быть как кардиоэмболическим, так и атеросклеротическим в связи с наличием выраженного атеросклероза магистральных сосудов шеи. Через несколько дней произошло полное восстановление речи и чувствительности, пациентка была выписана домой.

3-й этап. После инсульта на фоне приема ППОАК: смена антикоагулянтной терапии или продолжение приема апиксабана?

В первую очередь необходимо было клинически оценить сложившуюся ситуацию. Учитывая выраженный

атеросклероз и гипотоническую реакцию на прием нитратов, мы расценили данный эпизод как ишемический инсульт, развившийся на фоне гипотонии. Риски кардиоэмболического инсульта у нашей пациентки стали еще выше, и лишать ее антикоагулянтной терапии было нерациональным. Один из ведущих мировых экспертов в области профилактики инсульта профессор Х.-К. Динер (Германия) в своей обзорной статье пишет: «Несмотря на отсутствие клинических исследований по вторичной профилактике инсульта с помощью ППОАК, именно этот класс препаратов (а не варфарин) обладает преимуществом с позиции баланса "эффективность-безопасность" в данной когорте пациентов». Он предлагает расценивать данный класс как препараты выбора при ведении пациентов с ФП, перенесших инсульт [7]. Неоднократно в ходе своих выступлений на европейских площадках, делясь своим практическим опытом, профессор Динер говорил о том, что, если на фоне терапии ППОАК произошел инсульт или ТИА, но нет четких свидетельств в пользу эмболической его природы, нужно продолжать прежнюю терапию. Мы, со своей стороны, разделяем данную точку зрения.

Один из ведущих мировых экспертов в области профилактики инсульта профессор Х.-К. Динер (Германия) в своей обзорной статье пишет: «Несмотря на отсутствие клинических исследований по вторичной профилактике инсульта с помощью ППОАК, именно этот класс препаратов (а не варфарин) обладает преимуществом с позиции баланса "эффективность-безопасность" в данной когорте пациентов»

Следует отметить, что в метаанализе Ntaios et al. [8] было показано, что терапия ППОАК для вторичной профилактики инсульта во всех ключевых исследованиях (Re-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) была как минимум не хуже, чем терапия варфарином. В то же время было продемонстрировано достоверно меньшее (на 29%) число инсультов на фоне приема апиксабана в исследовании ARISTOTLE в когорте пациентов, ранее перенесших инсульт или ТИА, а также достоверно меньшее число геморрагических инсультов на апиксабана (на 58%), а также на обеих дозах дабигатрана (на 69% – 150 мг 2 раза в сутки; на 80% – 110 мг 2 раза в сутки).

Таблица. Сравнение эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше

Препарат	Исследование	Схема vs варфарин	N пациентов старше 75 лет	ОШ для риска инсульта	ОШ для риска больших кровотечений
Дабигатран	Re-LY [3]	Дабигатран 110 мг 2 р/сут Дабигатран 150 мг 2 р/сут	7258	0,88 (0,66–1,07) 0,67 (0,49–0,90)	1,01 (0,83–1,23) 1,18 (0,98–1,42)
Ривароксабан	ROCKET-AF [4]	Ривароксабан 20 мг 1 р/сут	6229	0,88 (0,75–1,03)	1,04 (0,90–1,20)
Апиксабан	ARISTOTLE [5]	Апиксабан 5 мг 2 р/сут	5678	0,79 (0,65–0,95)	0,69 (0,60–0,80)

Учитывая возраст пациентки и высокие риски геморрагических событий (в частности, желудочно-кишечных кровотечений), взвесив баланс «польза/риск», было принято решение продолжить терапию апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки через 10 дней после состоявшегося события. Апиксабан среди всех ППОАК обладает наибольшей желудочно-кишечной безопасностью, что демонстрируют данные реальной клинической практики на десятках тысяч пациентов; на втором месте находится дабигатран, на фоне приема которого несколько чаще, чем на апиксабане, фиксируются небольшие, но клинически значимые кровотечения [9].

Наша пациентка по настоящее время продолжает прием препарата (общая продолжительность приема составляет 30 мес., после последнего инсульта – 12 мес.). Тромбоэмболические, а также большие и малые геморрагические осложнения зафиксированы не были.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП неклапанной этиологии, имеющих одновременно очень высокие риски тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В конкретных клинических ситуациях невозможно напрямую применять имеющиеся рекомендации, т. к. приходится разрабатывать индивидуальные подходы с учетом особенностей пациентов. Главное для успешного и длительного приема антикоагулянтов – найти баланс между эффективностью и безопасностью данного вида терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. AF as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22: 983-988.
2. Ng KH, Hart RG, Eikelboom JW. Anticoagulation in patients aged \geq 75 years with atrial fibrillation: role of novel oral anticoagulants. *Cardiol Ther*, 2013, 2: 135-149.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular AF. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*. 2011, 365: 981-92.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2369-2429.
7. Diener H-C. The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Hemost*, 2013, 110: 493-495.
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener H-C, Mararitsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2012, 43: 3298-3304.
9. Tepper P, Mardekian J, Masseria K, Horblyuk R, Kamble S, Hamilton M, Abdulsattar Y, Petkun Y, Lip GYH. Real-world comparison of inpatients bleeding risk, bleeding-related hospitalization rates and costs among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (13_S): 662-662. doi:10.1016/S0735-1097(16)30663-5.

ОБНАРУЖЕНА ESCHERICHIA COLI, УСТОЙЧИВАЯ К КОЛИСТИНУ

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) объявили о выявлении первого в стране случая бактериального заражения, не поддающегося лечению ни одним существующим антибиотиком. Глава CDC Томас Фриден (Thomas Frieden) заявил, что устойчивый к антибиотикам штамм *Escherichia coli* был выявлен у 49-летней пациентки с инфекционным заболеванием мочевыводящих путей. Как подчеркнул Фриден, пациентка не выезжала за территорию страны в течение 5 месяцев.

Отчет о выявлении лекарственно устойчивой инфекции был опубликован американскими врачами в журнале *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. В отчете указывается, что у бактерии *Escherichia coli* были обнаружены плазмиды, имеющие в своем составе гены устойчивости к наиболее эффективному в настоящее время антибиотику колистину. Бактерии с геном MCR-1, определяющим устойчивость к колистину, выявляются крайне редко. Пока известны только разовые случаи заражения резистентной к колистину инфекцией в Китае, Великобритании и Италии. Исследования выявленной бактерии будут продолжены с целью определить вероятность распространения резистентности.

РОЗАЦЕА СВЯЗАНА С РИСКОМ ДЕМЕНЦИИ

Розацеа может являться фактором риска развития всех форм деменции – таковы выводы двух независимых групп исследователей из Дании, обнаруживших существование связи между наличием у пациента розацеа и риском развития двух наиболее тяжелых нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП).

В марте этого года исследователи из клиники Герлев и Гентофте Хоспитал (Herlev and Gentofte Hospital) в Копенгагене сообщали, что розацеа связана с увеличением риска развития болезни Паркинсона в 2 раза. Чуть позже ученые из Копенгагенского университета (University of Copenhagen) обнаружили, что это дерматологическое заболевание связано также с увеличением риска болезни Альцгеймера. При этом вероятность развития БА у пациентов с розацеа намного выше по сравнению с другими формами деменции. Исследователи провели анализ данных о состоянии здоровья 5,6 млн жителей Дании за период с 1997 по 2012 г. В этой когорте розацеа была выявлена у 82 439 участников исследования. Диагноз *деменция* был поставлен 99 040 участникам, из которых болезнь Альцгеймера развилась у 29 193 человек. Авторы исследования определили, что по сравнению с контрольной группой у больных розацеа общий риск развития деменции был на 7% выше. В то же время риск развития БА у пациентов с розацеа увеличился на 25%.

Были также обнаружены гендерные различия в риске развития болезни Альцгеймера у участников, страдавших розацеа. Наличие дерматологического заболевания было связано с увеличением риска развития нейродегенеративного заболевания на 28% у женщин и на 16% у мужчин. Оказывает ли влияние на риск развития деменции специфическая терапия розацеа, авторам исследований установить не удалось.

