

УДК 616.12-008.313-036-085

О. М. Біловол, І. І. Князькова

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Щодо питання про ведення літнього пацієнта з фібриляцією передсердь

Резюме

Збільшення частки людей старечого віку, яке спостерігається в популяції, супроводжується зростанням поширеності захворювань, які асоціюються з віком, зокрема фібриляції передсердь. При лікуванні таких хворих необхідно обговорювати доцільність призначення антикоагулянтів з метою профілактики ішемічного інсульту і системних тромбоемболій. У статті наведено шкали, які використовують для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень та ризику кровотеч. Визначено параметри, які слід враховувати при призначенні пероральних антикоагулянтів літнім пацієнтам, наведено принципи управління ризиками кровотеч. Перераховані чинники ризику кровотеч, що модифікуються, потенційно модифікуються та не модифікуються. Пridілена увага опису специфічних антидотів до пероральних антикоагулянтів, використання яких останніми роками розширюється, тому багатьом медичним фахівцям слід знати основні фармакологічні ефекти цих лікарських препаратів, вміти оцінити їх антикоагулянтний ефект у критичних станах і оптимально відмінити ефект у разі потреби.

Ключові слова: фібриляція передсердь, скринінг, профілактика, пероральні антикоагулянти, антидоти

Збільшення кількості літніх людей – глобальний феномен.

Сучасна демографічна ситуація в світі характеризується збільшенням кількості людей літнього і старечого віку. За даними Організації Об'єднаних націй, у світі чисельність людей у віці 60 років і старше в 2015 р. склала 20 % і, за прогнозами, до 2025 р. збільшиться до 24 %, а до 2050-го – до 1/3 [1]. Близько 80 % осіб старшого покоління страждають від множинної хронічної патології. В середньому в 1 пацієнта старше 60 років виявляються 4–5 хронічних захворювань [2].

Збільшення частки людей старечого віку в популяції неминуче супроводжується зростанням поширеності захворювань, які асоціюються з віком, зокрема фібриляції передсердь (ФП). ФП реєструється від 0,5 % у віці 40–50 років і до 5–15 % у віці 80 років [3]. Результати досліджень свідчать про те, що частота ФП у людей у віці ≥ 80 років в європейських країнах досягає 10–17 % [4]. Прогнозують, що їх кількість значно збільшиться, оскільки перебіг аритмії може бути безсимптомним [5] або тривалість пароксизмів нетривалою, у зв'язку з чим пацієнт не звертається за медичною допомогою.

ФП супроводжується більш ніж триразовим зростанням ризику смерті і є однією з головних причин інсульту, який характеризується тяжким та рецидивним перебігом і часто призводить до смерті або інвалідизації [6]. З віком частота інсульту у пацієнтів з ФП значно збільшується. У Фрамінгемському дослідженні ФП асоціювалася з майже 5-кратним збільшенням ризику інсульту. В пацієнтів у віці 50–59 років атрибутивний ризик інсульту склав 1,5 %, а у віці 80–89 років – 23,5 % [10]. Результати досліджень свідчать про те, що в загальній популяції 20–30 % випадків ішемічного інсульту пов'язані з ФП, у тому числі недиагностованою [7]. Більше того, ішемічний інсульт у хворих з ФП характеризується тяжким перебігом, частіше рецидивує і нерідко закінчується смертю [8].

Тому особливого значення набуває своєчасне виявлення ФП. Виокремлюють систематичний і опортуністичний скринінг на ФП. Опортуністичний скринінг – проведення різних тестів (досліджень) на виявлення захворювання або чинників ризику при зверненні людини за будь-якою медичною допомогою або порадою фахівця. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) з діагностики і лікування фібриляції передсердь [9] визначили розуміння фібриляції передсердь як поліморбідного синдрому, що безперервно розвивається, у зв'язку з чим в основу стратегії лікування покладена комплексна оцінка пацієнта, що включає ризик інсульту, наявність і тяжкість симптомів та оцінку структурного захворювання серця і супутньої патології. Відповідно до рекомендацій [9], слід проводити скринінг на фібриляцію передсердь у літніх:

- опортуністичний скринінг ФП шляхом оцінки пульсу або запису ЕКГ рекомендується пацієнтам у віці 65 років і старше;
- систематичний ЕКГ скринінг слід проводити для виявлення ФП у осіб у віці 75 років і старше або з високим ризиком інсульту.

Принцип інтегрованого підходу до ведення пацієнтів із ФП, що отримав аббревіатуру «ABC», який відображає три основні напрямки стратегії лікування (ESC, 2020) [9]:

A – антикоагулянти для профілактики інсульту:

- ідентифікувати пацієнта низького ризику (чоловіки), 1 (жінки);
- профілактика інсульту, якщо $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc} \geq 1$ (чоловіки), ≥ 2 (жінки);
- оцінити ризик кровотеч;
- управляти чинниками ризику, що модифікуються;
- вибрати оральний антикоагулянт (ОАК) (ПОАК або АВК з добре керованим ТТТ – час перебування усередині терапевтичного діапазону).

В – поліпшити контроль симптомів:

- оцінити симптоми, якість життя, переваги пацієнта;
- оптимізувати контроль ЧСС;
- розглянути стратегію контролю ритму (кардіоверсія, антиаритмічні препарати, абляція).

С – управляти коморбідними станами / чинниками серцево-судинного ризику:

- зміна способу життя (зниження ваги при ожирінні, регулярна фізична активність, зменшення вживання алкоголю тощо).

Отже, для профілактики тромбоемболічних подій, як одних з найзагрозливіших ускладнень ФП, застосовують **пероральні антикоагулянти** [10]. Відповідно, при лікуванні всіх хворих із ФП, у тому числі пароксизмальною або персистентною формою, необхідно обговорювати доцільність призначення антикоагулянтів з метою профілактики ішемічного інсульту і системних тромбоемболій.

Важливо підкреслити, що експерти ESC (2020) роблять акцент на спільному ухваленні рішень лікарем і пацієнтом з вибору лікування при ФП. Для оптимізації процесу спільного ухвалення рішення про специфічні можливості терапії ФП необхідно, щоб лікарі інформували пацієнтів про переваги/обмеження, користь/ризик різних варіантів лікування, обговорювали можливий тягар лікування з пацієнтом і зважали на його думку при ухваленні рішення [9]. Питання, які слід обговорювати з пацієнтом в аспекті антикоагулянтної терапії:

- ризик інсульту;
- функція нирок;
- прихильність до терапії;
- ризик кровотеч.

Для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердь застосовується шкала **CHA2DS2-VASc** (табл. 1).

За наявності чинників ризику (сума балів за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 1 у чоловіків і ≥ 2 у жінок) потрібне призначення ОАК (антагоністи вітаміну К) або нових ОАК.

Попри те, що антикоагулянтна терапія призводить до істотного зниження ризику інсульту і/або системних емболій і смерті при ФП, багатьом літнім пацієнтам не призначають антикоагулянти навіть за відсутності протипоказань. Головною причиною відмови від призначення антикоагулянтів літнім пацієнтам вважають дилему вибору між ефективністю і безпекою, оскільки серед лікарів існує думка, що ефект антикоагулянтів відносно профілактики інсульту

Таблиця 1. Шкала CHA2DS2-VASc

Чинники ризику	Бали
Серцева недостатність / дисфункція лівого шлуночка	1
Артеріальна гіпертензія	1
Вік ≥ 75 років	2
Цукровий діабет	1
Інсульт/ ТІА/ системні емболії в анамнезі	2
Судинні захворювання	1
Вік від 65 до 74 років	1
Жіноча стать	1
Максимальне значення	9

Таблиця 2. Шкала HAS-BLED

Чинники ризику	Бали
Артеріальна гіпертензія	1
Порушення функції нирок або печінки (по 1 балу)	1 або 2
Інсульт в анамнезі	1
Кровотеча в анамнезі	1
Нестабільність значень МНВ	1
Вік старше 65 років або виражена крихкість	1
Супутня медикаментозна терапія / Зловживання алкоголем	1 або 2
Максимальне значення	9

і/або системних емболій нівелюється високим ризиком кровотеч.

Для оцінки ризику кровотеч на фоні ОАК застосовується **шкала HAS-BLED** (табл. 2).

Пацієнти з індексом HAS-BLED ≥ 3 мають високий ризик кровотечі і потребують уважнішого підходу при призначенні антикоагулянтів, пильного динамічного спостереження, а також корекції чинників ризику розвитку кровотеч, що модифікуються (призначення антигіпертензивної терапії, обмеження вживаного алкоголю тощо).

Дані Шведського когортного дослідження [11] за участю 159 013 пацієнтів з ФП, що отримували терапію оральними антикоагулянтами (ОАК), довели, що користь від призначення антикоагулянтів пацієнтам з ФП, яка виражалася у відсутності смертельних результатів, інсультів і внутрішньочерепних крововиливів, була очевидною навіть в осіб із високим ризиком геморагічних ускладнень (HAS-BLED ≥ 3). Тому, щоб уникнути необґрунтованої відмови від призначення антикоагулянтної терапії літнім пацієнтам, потрібна комплексна оцінка ризику тромбоемболічних і геморагічних ускладнень.

При призначенні ОАК літнім пацієнтам слід враховувати такі параметри:

- вікові зміни в системі гемостазу;
- порушення функції нирок і печінки;
- зміни, що впливають на фармакокінетику антитромботичних препаратів;
- коморбідність, поліпрагмазія;
- геріатричні синдроми – крихкість, падіння, деменція тощо;
- зниження прихильності до терапії внаслідок когнітивних порушень.

До недавнього часу єдиним варіантом тривалої антикоагуляції були антагоністи вітаміну К, передусім варфарин, але на сьогодні альтернативою антагоністам вітаміну К є прямі селективні антикоагулянти.

Зараз на фармацевтичному ринку представлені прямі оральні антикоагулянти (ПОАК), що чинять інгібувальну дію на чинники згортання крові, у тому числі чинник Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан) або тромбін (дабігатран), які є конкурентами стандартній терапії варфарином.

Переваги ПОАК перед варфарином

- відсутність необхідності моніторингу гіпокоагулянтного ефекту;

- стандартне фіксоване дозування;
- короткий період напіввиведення;
- нижчий рівень взаємодії з лікарськими засобами і продуктами харчування;
- вища передбачуваність фармакологічного ефекту.

Прямі оральні антикоагулянти (табл. 3).

Систематичний огляд і мета-аналіз 6 post hoc аналізів РКД і 6 проспективних когортних досліджень [12] показав, що у пацієнтів з ФП у віці 75 років і старше терапія ПОАК, порівняно з варфарином, асоційована з меншим ризиком інсульту або системних емболій, смерті при зіставній безпеці (табл. 4).

Слід зазначити, що спеціально спланованих порівняльних досліджень щодо застосування різних ПОАК у осіб літнього і старечого віку для аналізу ефективності і безпеки такої терапії не проводилось. Тому викликають інтерес дані ретроспективного аналізу пацієнтів із неклапанною ФП, які приймали дабігатран, ривароксабан або апіксабан [13]. При зіставленні даних трьох груп пацієнтів: терапія ривароксабаном в порівнянні з дабігатраном (n=31 574), лікування апіксабаном в порівнянні з дабігатраном (n=13 084) та лікування апіксабаном в порівнянні з ривароксабаном (n=13 130), виявили таке. Шлунково-кишкові кровотечі частіше визначалися на тлі прийому ривароксабану в порівнянні з дабігатраном (ВР 1,20; 95 % ДІ: 1,00–1,45). Апіксабан забезпечував статистично значимо нижчий ризик шлунково-кишкових кровотеч, ніж дабігатран (ВР 0,39; 95 % ДІ: 0,27–0,58; p<0,001) і ривароксабан (ВР 0,33; 95 % ДІ: 0,22–0,49; p<0,001). В усіх досліджуваних групах частота кровотеч збільшувалася серед пацієнтів старше 75 років [13]. Апіксабан мав переваги [13] у зниженні ризику шлунково-кишкових кровотеч у літніх пацієнтів як в порівнянні з дабігатраном (ВР 0,45; 95 % ДІ: 0,29–0,71), так і з ривароксабаном (ВР 0,39; 95 % ДІ: 0,25–0,61).

Таблиця 3. Показання та дозування прямих оральних антикоагулянтів

Препарат	Показання	Дозування	Корекція дози	Протипоказання
Ривароксабан	Профілактика інсульту і системної емболії при неклапанній ФП	20 мг 1 р/день	При кліренсі креатиніну < 50 мл/хв 15 мг 1 р/день	Кліренс креатиніну < 15 мл/хв; Печінкова недостатність, пов'язана з коагулопатією; Клінічно значимий ризик кровотечі
	Профілактика і лікування ТГВ і ТЕЛА	15 мг 2 р/день 3 тижні далі 20 мг 1 р/день	15 мг 1 р/день при переважанні ризику кровотечі над ТГВ і ТЕЛА	
	Профілактика атеросклеротичних подій при ОКС	2,5 мг 2 р/день	–	
Дабігатран	Профілактика інсульту і системної емболії при неклапанній ФП Профілактика і лікування ТГВ і ТЕЛА	150 мг 2 р/день	110 мг 2 р/добу (вік ≥80 років, підвищений ризик кровотечі або спільне використання з верапамілом)	Кліренс креатиніну < 30 мл/хв; Печінкова недостатність; Активна кровотеча
Апіксабан	Профілактика інсульту і системної емболії при неклапанній ФП	5 мг 2 р/день	2,5 мг 2 р/день при не менше двох показниках: вік ≥80 років; креатинін >1,5 мг/дл або вага <60 кг; кліренс креатиніну 15–29 мл/хв	Кліренс креатиніну < 15 мл/хв; Печінкова недостатність
	Профілактика і лікування ТГВ і ТЕЛА	10 мг 2 р/день 7 днів, далі 5 мг 2 р/день	-	
	Профілактика повторних ТГВ та ТЕЛА	2,5 мг 2 р/день	-	
Едоксабан	Профілактика інсульту і системної емболії при неклапанній ФП	60 мг 1 р/день	30 мг 1 р/день при кліренсі креатиніну 15–50 мл/хв	Кліренс креатиніну < 15 мл/хв; Печінкова недостатність, пов'язана з коагулопатією; Клінічно значимий ризик кровотечі
	Профілактика і лікування ТГВ і ТЕЛА			

Віншому ретроспективному когортному дослідженні [14] виявлено, що частота госпіталізацій з приводу кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту серед хворих, що отримували лікування ПОАК або варфарин, була нижчою, якщо пацієнти додатково приймали інгібітор протонної помпи.

Управління ризиками кровотеч [9]

- Для формальної оцінки ризику кровотечі слід використати шкалу HAS-BLED, для того, щоб допомогти усунути чинники ризику кровотечі, що змінюються, і виявити пацієнтів з високим ризиком кровотечі (≥3 балів за HAS-BLED) для ранньої або частішої клінічної оцінки і спостереження.
- Рекомендується періодично проводити оцінку ризику інсульту та кровотечі для ухвалення рішення про терапію (наприклад, початок терапії у пацієнтів, які вже не належать до групи низького ризику) і усунення чинників ризику кровотечі, що потенційно модифікуються.
- Оцінений ризик кровотечі за відсутності абсолютних протипоказань до ОАК не повинен сам по собі визначати рішення про використання терапії ОАК для профілактики інсульту.

Для зниження ризику кровотечі у пацієнтів з ФП необхідно виявляти і модифікувати чинники її ризику.

Чинники ризику кровотечі, що модифікуються

- Артеріальна гіпертензія / підвищений систолічний артеріальний тиск;
- Спільне застосування з нестероїдними протизапальними препаратами, антиагрегантами;
- Зловживання алкоголем (≥14 юнітів/тиждень);
- Неприхильність до ОАК;
- Шкідливі звички/захоплення;
- Терапія «моста» гепарином;
- Контроль МНВ (цільовий 2,0–3,0) цільовий TTR >70 %;

Таблиця 4. Відносний ризик подій на терапії ПОАК порівняно з варфарином [12]

Показник	Відносний ризик	95 % довірчий інтервал
Інсульт / системні емболії	0,83	0,74 – 0,94
Смертність	0,77	0,65 – 0,92
Великі кровотечі	0,93	0,86 – 1,01
Внутрішньочерепні кровотечі	0,58	0,50 – 0,67
Шлунково-кишкові кровотечі	1,17	0,99 – 1,38

- Відповідний вибір ОАК і правильне дозування (корекція дози залежно від віку, маси тіла, креатиніну сироватки).

Чинники ризику кровотечі, що потенційно модифікуються

- Виражена крихкість ± надмірний ризик падінь (допоміжні засоби для ходьби, відповідне взуття, усунення небезпек будинку, неврологічне обстеження при необхідності);

- Анемія;
- Знижена кількість тромбоцитів або порушення їх функції;
- Порушення функції нирок з кліренсом креатиніну <60 мл/хв;
- Контроль терапії АВК (частіше контроль МНВ, кабінети/клініки антикоагулянтної терапії, самоконтроль/самоврядування, освітні/поведінкові втручання).

Чинники ризику кровотечі, що не модифікуються

- Вік > 65 років;
- Велика кровотеча в анамнезі;
- Тяжке порушення функції нирок (діаліз або трансплантована нирка);
- Тяжка дисфункція печінки (цироз печінки);
- Рак;
- Генетичні чинники (наприклад, поліморфізм CYP2C9);
- Інсульт в анамнезі, мікросудинне захворювання тощо;
- Цукровий діабет.

Біомаркери

- Чинник диференціювання зростання-15;
- Цистатин С/ СКД-EPI;
- Високочутливий тропонін;
- Чинник Вілебранда (+інші чинники коагуляції).

Відповідно до рекомендацій EHRA 2021 [15], при ухваленні рішення про початок терапії ПОАК слід враховувати наявність синдрому старечої астенії. Синдром старечої астенії асоційований з втратою маси тіла і ризиком погіршення функції нирок, тому в пацієнтів з цим синдромом необхідно регулярно оцінювати і контролювати функцію нирок для забезпечення адекватного і безпечного дозування ПОАК. Антикоагулянтна терапія може не принести користі пацієнтам з тяжкою і дуже тяжкою старечою астеною, або тим, що перебувають в термінальному стані, якщо очікувана тривалість життя значно обмежена.

Кількість пацієнтів, що приймають ПОАК, стрімко зростає, розширюються показання до їх призначення. У більшості випадків припинення дії цих препаратів відбувається в результаті припинення прийому наступної дози лікарського засобу. Проте у ряді клінічних ситуацій, таких як велика кровотеча, серйозна травма, потреба в екстремому хірургічному втручанні, передозування препарату, виникає необхідність швидкого, повного і безпечного

(без розвитку тромботичних ускладнень) припинення дії ПОАК. На сьогодні створені антитоди для ПОАК, що дозволяють домогтися швидкого відновлення нормальних показників коагуляції плазми крові.

Специфічні антитоди до ПОАК**Ідаруцизумаб**

Ідаруцизумаб – специфічний антитод дабігатрану – є фрагментом гуманізованого моноклонального антитіла; має в 350 разів більшу спорідненість до дабігатрану, ніж тромбін. Зв'язує дабігатран і його метаболіти ацетилпокуроніду, за рахунок чого нейтралізує антикоагулянтний ефект. Не має самостійної прокоагулянтної дії.

У доклінічних і клінічних дослідженнях [16, 17] підтверджена ефективність ідаруцизумабу відносно відновлення коагуляційної здатності крові. Після внутрішньовенної інфузії терапевтичний ефект розвивається через декілька хвилин. Гемостаз відновлюється впродовж 11,5 годин. Т_{1/2} складає 47 хв. Елімінація нирками протягом 4 годин, але слідові кількості можуть бути виявлені через 16–24 годин. Введення ідаруцизумабу здоровим особам призводило до негайного початку зниження антикоагулянтної активності дабігатрану, при цьому слідовий ефект після введення доз вище за 2 г спостерігався до 72 годин. Дослідження на добровольцях літнього віку і з порушеною функцією нирок показали, що ці чинники не впливають на характеристики ідаруцизумабу в якості антитода.

Після введення ідаруцизумабу потрібне інтенсивне спостереження не менше доби. Після застосування ідаруцизумабу може відзначатися скороминуща поява білка в сечі, що пояснюється виведенням пов'язаного комплексу препарат-антитод [18]. Слід спостерігати за діурезом. Є дані про розвиток тяжкої гематурії через 4–5 днів терапії у літніх пацієнтів. Причому початкові показники функції нирок не мали відхилень від норми, а гематурія припинилася через добу після відміни препарату [19].

Ключовим реєстраційним дослідженням III фази для ідаруцизумабу є проспективне когортне дослідження RE-VERSE AD [20], що було проведено в групах хворих, які потребували екстреного хірургічного втручання/процедури, і у пацієнтів з серйозними кровотечами. У дослідження були включені 503 пацієнти, які приймали дабігатран. У 301 з них (група А) розвинулася неконтрольована велика кровотеча (45,5 % – ШКТ). У 202 (група В) пацієнтів виникла екстрена потреба в проведенні ургентних інвазивних процедур або хірургічного втручання, в основному з приводу абдомінальних захворювань (грижі, перитоніт), переломів, септичного артрити і кардіоваскулярної патології (аневризми, встановлення штучного водія ритму). Ідаруцизумаб призначався внутрішньовенно в дозі 5 г/добу у вигляді двох швидких інфузій по 50 мл, кожна з яких містила 2,5 г ідаруцизумабу, з інтервалом не більше 15 хв.

Введення ідаруцизумабу забезпечувало негайну реверсію антикоагулянтного ефекту. Максимальний ступінь нейтралізації антикоагулянтного ефекту дабігатрану, що оцінюється на підставі оцінки тромбінового часу в розведенні і екаринового часу згортання, склав 100 % (медіана – 100 %, 95 % ДІ – 100–100 %). У групі пацієнтів, яким була показана екстрена процедура/втручання, перипроцедурний гемостаз оцінювався як нормальний у 93,4 %

випадків, як злегка змінений – у 5,1 % випадків. Медіана часу до ініціації екстреної процедури склала 1,6 годин після введення ідаруцизумабу, медіана часу до зупинки кровотечі – 2,5 години.

Результати дослідження RE-VERSE AD свідчать про можливість застосування ідаруцизумабу в якості специфічного антагоніста дабігатрану в тих випадках, коли потрібно термінова нейтралізація антикоагулянтного ефекту останнього, а саме:

- при необхідності виконання екстрених хірургічних втручань або невідкладних процедур, пов'язаних з високим ризиком кровотечі;
- у пацієнтів з неконтрольованою або загрозовою для життя кровотечею.

Андексанет альфа

Андексанет альфа (AndexHa, Portola Pharmaceuticals) – рекомбінантний модифікований людський чинник Ха без власної антикоагулянтної активності, але з вищою афінністю до інгібіторів чинника Ха, ніж природний аналог. Андексанет альфа високоафінно зв'язує прямі інгібітори Ха-чинника (ривароксабан, апіксабан, едоксабан), дозозалежно блокуючи їх дію. Крім того, андексанет альфа блокує здатність непрямих інгібіторів Ха-фактора (низькомолекулярні гепарини, фондапаринукс) зв'язуватися з антитромбіном III, завдяки чому блокується їх антикоагулянтний ефект [21].

Андексанет альфа нейтралізує ефекти інгібіторів Ха-чинника; діє як молекула-«приманка» каталітично неактивного чинника Ха, але з високою афінністю, що зв'язує інгібітори Ха-чинника [20]. Андексанет альфа зв'язує і блокує інгібітори Ха-чинника в судинній стінці, що сприяє відновленню нативного Ха-чинника і зниженню антикоагулянтної дії інгібіторів Ха-фактора [22]. Встановлено, що він зв'язує і перешкоджає інгібітору шляху тканинного чинника (TFPI), а також блокує ранні стадії каскаду згортання за рахунок зв'язування й інгібування чинників VIIa і Ха [23].

Установлено, що концентрація в плазмі збільшувалася пропорційно збільшенню дозування андексанету альфа. Середній період напіввиведення складає 4,35–7,5 год; кліренс – 3,97–7,16 л/год.

У проспективному відкритому дослідженні без контрольної групи ANNEXA-4 [20] вивчена ефективність і безпека андексанету альфа у пацієнтів з гострою великою кровотечею, потенційно небезпечною для життя, які приймали інгібітор Ха-чинника. В дослідження увійшли 352 пацієнти (середній вік – 77 років), у яких впродовж 18 годин після прийому апіксабану, ривароксабану, едоксабану або еноксапарину розвинулась велика кровотеча, з них у 61 % діагностований внутрішньочерепний крововилив і у 27 % – шлунково-кишкова кровотеча. Залежно від препарату, його дози і часу після прийому пацієнти отримували андексанет альфа у вигляді болюса 400 або 800 мг з подальшою інфузією впродовж 2 годин із швидкістю 4 або 8 мг за хвилину. Зниження Анти-Ха активності було зафіксовано у 92 % хворих. При цьому досягти повного або задовільного гемостазу через 12 годин після введення антидота вдалося у 83 % пацієнтів. Через 30 днів спостереження частота смерті склала 12 %, тромботичних ускладнень – 11 %.

Аналіз безпеки в дослідженні ANNEXA-4 показав, що у 34 (9,7 %) пацієнтів впродовж 30-денного періоду спостереження трапилася одна або декілька з таких тромботичних подій: ішемічний інсульт

або інсульт невизначеної етіології (14; 41 %), тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (13; 38 %), інфаркт міокарда (7; 21 %), ТЕЛА (5; 15 %) і транзиторна ішемічна атака (1; 3 %); 11 тромботичних подій сталися впродовж 5 днів, 11 – між 6 і 14 днями і 12 – між 15 і 30 днями після терапії андексанетом альфа. Причому усі тромботичні події сталися до відновлення антикоагуляції. Ймовірно, тромбоз міг бути результатом відсутності антикоагуляції, а не феноменом відміни.

Отримані дані дозволили зробити висновок, що андексанет альфа досить ефективно блокував антикоагулянтну активність інгібіторів Ха-чинника у пацієнтів з великою кровотечею, що гостро виникла. Водночас у ряді випадків траплялися несприятливі тромботичні події, які слід враховувати при складанні стратегії подальшої медикаментозної терапії.

У травні 2018 р. андексанет альфа був схвалений FDA для пацієнтів, які одержують ривароксабан або апіксабан, для відміни антикоагуляційного ефекту через небезпечні для життя або неконтрольовані кровотечі [24].

Цирапарантаг

Цирапарантаг (арипазин) – потенційний універсальний антидот антикоагулянтів з широкою активністю, початково синтезований в якості антидота до гепарину. Цирапарантаг є водорозчинною молекулою малого розміру, яка нековалентно зв'язується з декількома антикоагулянтами, включаючи ПОАК, нефракціонований і низькомолекулярні гепарини без зв'язування з ендогенними чинниками згортання крові або білками плазми [25].

На експериментальній моделі кровотечі з нанесенням ушкодження на хвіст щурів продемонстровано, що цирапарантаг блокує антикоагулянтну дію едоксабану, дабігатрану, апіксабану, ривароксабану, нефракціонованого гепарину і еноксапарину [26]. Подібна дія цирапарантагу (у дозах 20 мг/кг і 30 мг/кг) відмічена в експерименті з травмою печінки у щурів, які отримували едоксабан [27]. За допомогою електронної мікроскопії виявлено формування ниток фібрину в зразках крові впродовж 60 хв після введення цирапарантагу.

У дослідженні [28] на здорових добровольцях, яким цирапарантаг вводили одноразово внутрішньовенно в дозі від 15 до 300 мг, виявлено дозозалежну фармакокінетику. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові досягалася в межах від 5 до 9 хв; період напіввиведення склав від 12 до 19 хв, а його ефект зберігався протягом доби. Цирапарантаг гідролізується пептидазою сироватки до неактивних метаболітів і виводиться нирками.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні [29] здоровим добровольцям призначали едоксабан (пероральна доза 60 мг), а потім цирапарантаг (від 100 до 300 мг) або плацебо. Встановлено, що прийом едоксабану збільшував час згортання крові в середньому на 37 %, а після внутрішньовенного введення цирапарантагу час згортання швидко (впродовж 10–30 хв) зменшувався практично до початкового рівня (перевищував його не більше ніж на 10 %). При цьому ефект тривав 24 години. Побічні ефекти були помірними, без ознак прокоагулянтної активності. Подібні результати отримані після введення цирапарантагу (від 100 до 300 мг) або плацебо здоровим добровольцям, які отримували еноксапарин (1,5 мг/кг) [30]. Не виявлено відмінностей за впливом на час згортання крові між групами цирапарантагу і плацебо через 12–15 годин після введення, що відповідає кліренсу антикоагулянта.

У дослідженні за участю здорових добровольців у віці від 50 до 75 років вивчені час початку реверсування антикоагулянтного ефекту і тривалість ефекту цирапарантагу [31]. 49 пацієнтів, які отримували апіксабан, і 64 пацієнти, які отримували ривароксабан, були рандомізовані в співвідношенні 3:1 для отримання одноразової дози цирапарантагу внутрішньовенно або плацебо. Визначення часу згортання крові проводили в декількох тимчасових точках впродовж 24 годин, і оборотність антикоагулянтного ефекту визначали за зниженням часу згортання крові до $\leq 10\%$ в порівнянні з початковим значенням. Цирапарантаг продемонстрував швидке і дозозалежне реверсування антикоагулянтного ефекту після апіксабану і ривароксабану. Одноразова доза цирапарантагу 60 і 120 мг продемонструвала повне відновлення коагуляції після апіксабану через 15 хв після інфузії, тоді як для ривароксабану знадобилася вища доза цирапарантагу – 180 мг.

Після прийому апіксабану відновлення коагуляції після введення 60 мг цирапарантагу відбулося у 80 % осіб через 15 хв і досягло 100 % через 60 хв. У групі ривароксабану відновлення коагуляції після одноразового введення 180 мг цирапарантагу відмічені у 80 % осіб через 15 хв, зі збільшенням ефекту до 100 % через 30 хв. При цьому ефект в обох групах зберігався впродовж 5–6 год. Найчастішими небажаними явищами були почервоніння обличчя, озноб, відчуття припливів – у 40 %, але були легкими, скороминущими і дозозалежними.

Крім того, лікарських взаємодій цирапарантагу з основними серцево-судинними, протиепілептичними і знеболювальними лікарськими засобами не виявлено.

Отже, цирапарантаг – перспективний препарат для купірування кровотеч, що виникли після прийому будь-яких антикоагулянтів, окрім антагоністів вітаміну К. Лабораторний контроль за дією цирапарантагу можливий за показниками протромбінового часу, тромбоеластографії, часу утворення білого тромбу.

Лікування ПОАК останніми роками розширюється, тому багатьом медичним фахівцям слід знати не лише основні фармакологічні ефекти цих лікарських препаратів, вміти оцінити їх антикоагулянтний ефект у критичних станах і оптимально відмінити ефект у разі потреби. Наявність антидота є основною перевагою їх безпечного застосування і вирішення критичної ситуації.

Додаткова інформація.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Матеріал сайту www.unpopulation.org
2. Фармакотерапія в гериатричній клініці: монографія / В. В. Безруков, Л. П. Курраш, Н. О. Горчакова [та ін.]. – Дніпро: Журфонд, 2019. – 166 с.
3. Kirchhof P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.
4. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, S. Domenicucci // Clin. Epidemiol. – 2014. – Vol. 6 – P. 213–220. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
5. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: The EORP-AF general pilot registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation) / S. Fumagalli, S. A. M. Said, C. Laroche [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. – 2015. – Vol. 1. – P. 326–334. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.02.019
6. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. e56–528.
7. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893–2962.
8. Fawzy A. M. Anticoagulation in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: a balancing act / A. M. Fawzy, G. Y. H. Lip // Hear Rhythm. – 2019. – Vol. 16. – P. 38–40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.09.011.
9. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42. – P. 373–498.
10. Gallagher C. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Cirrhosis of the Liver: Are Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants a Reasonable Alternative to Warfarin? / C. Gallagher, P. Sanders, C. X. Wong // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, No. 5. – P. e012102. DOI: 10.1161/JAHA.119.012102.
11. Friberg L. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study / L. Friberg, M. Rosenqvist, G. Y. Lip // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 2298–2307.
12. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Grymonprez, S. Steurbaut, T. L. De Backer [et al.] // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 583311. DOI: 10.3389/fphar.2020.583311.
13. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study / N. S. Abraham, P. A. Noseworthy, X. Yao [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152 (5). – P. 1014–1022.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.018
14. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding / W. A. Ray, C. P. Chung, K. T. Murray [et al.] // JAMA. – 2018. – Vol. 320 (21). – P. 2221–2230. DOI: 10.1001/jama.2018.17242
15. The 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation / Jan Steffel [et al.] // Europace. – 2021. – Vol. 23 (10). – P. 1612–1676. DOI: 10.1093/europace/evab065.
16. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants / M. Almegren // Vasc Health Risk Manag. – 2017. – Vol. 13. – P. 287–292.
17. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data / R. Tummla, A. Kavtaradze, A. Gupta, R. K. Ghosh // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 214. – P. 292–298.
18. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study / S. Glund, J. Stangier, J. van Ryn [et al.] // Clin. Pharmacokinet. – 2017. – Vol. 56. – P. 41–54.
19. Severe haematuria of lower urinary tract origin with low dose dabigatran use in three Indian elderly patients: unresolved issues in the safety of novel oral oral anticoagulants / U. Kaur, S. S. Chakrabarti, S. Manna, I. S. Gambhir // Ther. Adv Drug Safety. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 89–91.
20. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors / S. J. Connolly, M. Cowther, J. W. Eikelboom [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 380. – P. 1326–1335.
21. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation / E. Carpenter, D. Simgh, E. Dietrich, J. Gums // Drug Saf. – 2019. – 10:2042098619888133.
22. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa / G. Lu, F. R. DeGuzman, S. J. Hollenbach [et al.] // Nat. Med. – 2013. – Vol. 19. – P. 446–451.
23. Biology of tissue factor pathway inhibitor / J. P. Wood, P. E. R. Ellery, S. A. Maroney [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 123. – P. 2934–2943.
24. Heo Y. A. Andexanet Alfa: First Global Approval / Y. A. Heo // Drugs. – 2018. – Vol. 78 (10). – P. 1049–1055.
25. Greinacher A. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments / A. Greinacher, T. Thiele, K. Selleng // Thromb Haemost. – 2015. – Vol. 113 (5). – P. 931–942.
26. PER977: a synthetic small molecule which reverses over-dosage and bleeding by the new oral anticoagulants / S. Bakhr, B. Laulich, X. Jiang [et al.] // Ciuculation. – 2013. – Vol. 128. – P. A18809.
27. Das A. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants / A. Das, D. Liu // Exp. Hematol. Oncol. – 2015. – Vol. 4. – P. 25. DOI: 10.1186/s40164-015-0020-3

28. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban / J. E. Ansell, S. H. Bakhru, B. E. Laulicht [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 117 (2). – P. 238–245.
29. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban / J. E. Ansell, S. H. Bakhru, B. E. Laulicht [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371 (22). – P. 2141–2142.
30. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin / J. E. Ansell, B. E. Lauicht, S. H. Bakhru [et al.] // *Thromb. Res.* – 2016. – Vol. 146. – P. 113–118.
31. Reversal of anticoagulation by ciraparantag: time to onset and duration of effect / J. Ansell, B. Lauicht, S. Bakhru [et al.] // *Blood* – 2020. – Vol. 136 (Supplement 1). – P. 24–24.

Резюме

По вопросу о ведении пожилого пациента с фибрилляцией предсердий

А. Н. Биловол, И. И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Увеличение доли людей старческого возраста, которое наблюдается в популяции, сопровождается ростом распространенности заболеваний, которые ассоциируются с возрастом, в частности фибрилляции предсердий. При лечении таких больных необходимо обсуждать целесообразность назначения антикоагулянтов с целью профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. В статье приведены шкалы, используемые для оценки риска тромбоэмболических осложнений и риска кровотечений. Определены параметры, которые следует учитывать при назначении ОАК пожилым пациентам, приведены принципы управления рисками кровотечений. Перечислены модифицируемые, потенциально модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения. Уделено внимание описанию специфических антидотов к пероральным антикоагулянтам, использование которых в последние годы расширяется, поэтому многим медицинским специалистам следует знать основные фармакологические эффекты этих лекарственных препаратов, уметь оценить их антикоагулянтный эффект в критических состояниях и оптимально отменить эффект в случае необходимости.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, скрининг, профилактика, пероральные антикоагулянты, антидоты

Summary

Regarding the management of an elderly patient with atrial fibrillation

O. M. Bilovol, I. I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The increase in the proportion of elderly people observed in the population is accompanied by an increase in the prevalence of age-related diseases, including atrial fibrillation. In the treatment of such patients it is necessary to discuss the feasibility of prescribing anticoagulants to prevent ischemic stroke and systemic thromboembolism. The article presents scales that are used to assess the risk of thromboembolic complications and the risk of bleeding. The parameters that should be taken into account when prescribing oral anticoagulants to elderly patients are determined, the principles of bleeding risk management are given. The listed risk factors for bleeding, which are modified, potentially modified and not modified. Attention is paid to the description of specific antidotes to oral anticoagulants, the use of which has expanded in recent years, so many health professionals should know the main pharmacological effects of these drugs, be able to assess their anticoagulant effect in critical conditions and optimally cancel if necessary.

Key words: atrial fibrillation, screening, prevention, oral anticoagulants, antidotes