



# Следовать ли клиническим рекомендациям по антикоагулянтной терапии у пациента с фибрилляцией предсердий и гемолитической анемией?

Золотовская И.А.<sup>1,2</sup>,  
Давыдкин И.Л.<sup>1</sup>,  
Данилова О.Е.<sup>1</sup>,  
Дупляков Д.В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ Самарской области «Самарская городская поликлиника № 9»

<sup>3</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Представлен случай развития гемолитической анемии у пациента с фибрилляцией предсердий (ФП), обсуждаются возможности фармакологической коррекции антикоагулянтами с учетом их значимости и терапевтической целесообразности применения.

## Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, гемолитическая анемия, антикоагулянтная терапия

## Whether to follow clinical guidelines on anticoagulant therapy at patient with atrial fibrillation and hemolytic anemia?

Zolotovskaya I.A.<sup>1,2</sup>, Davydkin I.L.<sup>1</sup>,  
Danilova O.E.<sup>1</sup>, Duplyakov D.V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University

<sup>2</sup> Samara Municipal Polyclinic #9

<sup>3</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

The article deals with the case of hemolytic anemia development in patient with atrial fibrillation (AF) and discussion of opportunities of pharmacological correction by anticoagulants taking into account their importance and therapeutic expediency of use.

## Keywords:

atrial fibrillation, hemolytic anemia, anticoagulant therapy

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) – заболевание, ассоциированное с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, и в первую очередь кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [1]. В целом ряде крупных исследований однозначно показано существенное снижение рисков развития тромбоэмболических событий у пациентов с ФП на фоне антикоагулянтной терапии [2–4]. Вместе с тем в условиях реальной клинической практики выполнение рекомендаций по диагностике и лечению больных ФП [5] в отдельных случаях сопряжено с рядом сложностей, что связано с рисками геморрагических осложнений при наличии у пациента сочетанной соматической патологии.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина, 70 лет, 31 августа 1946 года рождения, в ноябре 2016 г. поступил в гематологическое отделение клиники Самарского государственного медицинского университета с жалобами на выраженную общую слабость, сердцебиение, одышку при минимальной физической нагрузке, экстеричность кожных покровов, повышение температуры до 37,5° С.

В апреле 2013 и в марте 2015 гг. находился на госпитализации в первичном сосудистом центре для больных острым нарушением мозгового кровообращения с установленным диагнозом «транзиторная ишемическая атака (ТИА) в бассейне правой средней мозговой артерии с полным регрессом неврологического дефицита». В сентябре 2015 г. с жалобами на сердцебиение, головокружение, общую слабость был в экстренном порядке госпитализирован с впервые выявленной ФП (CHA2DS2-VASc – 4 балла, HAS-BLED – 3 балла).

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии для наблюдения и лечения на амбулаторном этапе. В выписке подробно расписаны дозы, кратность приема гипотензивных препаратов, статинов, а также рекомендовано продолжить прием варфарина в соответствии с подобранной дозой 2,5 мг по 1 таблетке в 19.00 с контролем международного нормализованного отношения (МНО) (интервал 2,0–3,0). Больной был привержен к терапии и в полном объеме выполнял назначения. Однако за первые 6 мес приема варфарина время нахождения в терапевтическом окне МНО (интервал 2,0–3,0) составило менее 60%, принято решение перевести больного на новые пероральные антикоагулянты (НПОАК), но па-

циент отказался и продолжал прием варфарина. Следует отметить, что больной в течение 5 лет страдал хронической  $V_{12}$ -фолиеводефицитной анемией, в связи с чем принимал цианокобаламин в суточной дозе 500 мкг, а также фолиевую кислоту в суточной дозе 3 мг. До момента последней госпитализации показатель гемоглобина (Hb) составлял 110 г/л.

Ухудшение состояния отмечает с начала ноября 2016 г., когда стали нарастать общая слабость и одышка, с 17.11.2016 появилась желтуха. Пациент обратился к участковому терапевту, сделан общий анализ крови (ОАК) – Hb 64 г/л, биохимический анализ крови (билирубин 120 мкмоль/л, в основном за счет прямой фракции). Пациент госпитализирован в гематологическое отделение.

При осмотре: общее состояние тяжелое, кожные покровы бледные с желтушным окрашиванием, в легких везикулярное дыхание, крепитация в нижних отделах. ЧД – 22/мин. Тоны сердца тихие, ритм неправильный. ЧСС – 120/мин, пульс – 105/мин. АД – 110 и 70 мм рт.ст. Печень выступает на 3 см из-под реберной дуги, селезенка выступает на 2 см из-под реберной дуги. Отеки до средней трети бедер. При поступлении в ОАК: Hb 61 г/л, Er  $1,3 \times 10^{12}$ /л, MCH 31 пг, ретикулоциты 15%, Le  $7,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2%, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 55%, лимфоциты 31%, моноциты 9%, Tr  $199 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе: билирубин 145 мкмоль, прямой билирубин 128 мкмоль/л, ЛДГ 1280 ед/л, сывороточное железо 45 мкмоль, ферритин 156 мкмоль/л, общий белок 72 г/л, мочевины 8,2 ммоль/л, креатинин 102 мкмоль/л, СКФ (по формуле СКД-ЕПІ) – 54,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Проба Кумбса прямая и непрямая положительные. Коагулограмма: D-димер – 0,7 мкг/мл, РФМК – 26 мг%, АЧТВ – 34 с, протромбиновое время – 18 с, фибриноген – 6,5 г/л. В миелограмме: нормобластический тип кроветворения, расширение эритроидного ростка до 35%, гранулоцитарный росток сохранен, мегакарициты в достаточном количестве. УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалия, площадь селезенки 89 см<sup>2</sup>.

Обоснование диагноза: с учетом быстрого снижения гемоглобина, развитием надпеченочной желтухи, умеренной гепатоспленомегалии, нормохромной анемии с ретикулоцитозом, увеличением прямой фракции билирубина, ЛДГ, сывороточного железа, положительной пробы Кумбса, пациенту поставлен диагноз «приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия, тяжелой степени. Гемолитический криз от 18.11.2016». Тактика лечения: от переливания эритроцитарной взвеси рекомендовано воздержаться из-за внутриклеточного гемолиза с высоким риском образования антиэритроцитарных антител и острого почечного повреждения (ОПП). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по схеме: 500 мг через день (№ 3), далее пациент переведен на терапию преднизолоном в стандартной дозе 1 мг на 1 кг массы тела (14 таблеток в первой половине дня) на 10 дней. На время приема преднизолона назначен омега-3 в суточной дозе 40 мг, панангин по 1 таблетке 3 раза в день. Препарат варфарин отменен. Назначен эноксапарин натрия в суточной дозе 40 мг.

## ИСХОД И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Через 12 дней от момента госпитализации в ОАК: Hb 98 г/л, Er  $3,1 \times 10^{12}$ /л, MCV 92 фл., MCH 30 пг, ретикулоциты 2%, Tr  $199 \times 10^9$ /л, Le  $10,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы 3%, палочкоядерные 7%, сегментоядерные 53%, лимфоциты 30%, моноциты 10%; в биохимическом анализе крови: билирубин 37 мкмоль, прямой билирубин 22 мкмоль/л, ЛДГ 505 ед/л, общий белок 70 г/л, мочевины 8,7 ммоль/л, креатинин 105 мкмоль/л, СКФ (по формуле СКД-ЕПІ) – 55,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Коагулограмма: D-димер – 0,5 мкг/мл, РФМК – 18 мг%, АЧТВ 32 с, протромбиновое время – 17 с, фибриноген – 6,2 г/л.

Заключительный диагноз «приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия тяжелой степени. Гемолитический криз от 18.11.2016. ИБС. СН II ФК, ФП постоянная форма, тахисистолия (CHA2DS2-VASc – 4 балла). Гипертоническая болезнь III ст., АГ 2-й степени, очень высокая степень риска. Хроническая болезнь почек стадия 3а (СКФ по формуле СКД-ЕПІ – 55,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Хроническая ишемическая болезнь головного мозга, последствия перенесенных ТИА».

Далее пациент выписан на амбулаторное долечивание с рекомендациями: продолжить прием метилпреднизолона по убывающей схеме (отмена по 1/2 таблетки в 5 дней до полной отмены), продолжить прием омега-3 40 мг/сут и 3 таблетки панангина на время приема метилпреднизолона, контроль ОАК с ретикулоцитами, билирубина, ЛДГ, мочевины, креатинина 1 раз в 2 нед. Назначен апикабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях столь выраженной гемолитической анемии у пациента с анамнезом ФП, с одной стороны, по стратификационным шкалам имелся высокий риск развития тромбозомболического события, а с другой – не менее высокий риск развития кровотечения. Ситуация осложнялась возможным развитием ОПП на фоне нарастающего гемолиза и усугублением гиперкоагуляционного синдрома вплоть до фатального осложнения. Было принято решение продолжать антикоагулянтную терапию, перейдя с варфарина на препарат из группы низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин). Фармакокинетика препарата позволяет поддерживать анти-Ха-активность в крови в течение 24 ч, что дает возможность проведения относительно управляемого контроля гиперкоагуляции, а также профилактику ОПП и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Кроме этого, у препарата отсутствует негативное влияние на остеобласты, что особенно важно при назначении длительной терапии.

Перед нами был определенный выбор для продолжения терапии на амбулаторном этапе: переводить пациента обратно на варфарин или назначить НПОАК. С точки зрения контроля за появлением первых признаков геморрагических осложнений варфарин был бы более обоснованным лекарственным средством. Однако тяжесть со-

стояния пациента, его осложненный соматический статус не позволяли быть уверенным, что на амбулаторном этапе будут полная приверженность и контроль МНО с выполнением пациентом всех рекомендаций.

По этой причине после полного купирования гемолиза пациент был переведен на более безопасный НПОАК – аписабан (селективный прямой ингибитор фак-

тора Ха). Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренние и внешние пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Ингибирование фактора Ха позволяет эффективно блокировать усиленное образование тромбина и его эффекты на свертывание крови и тромбоциты, но не влияет на существующие уровни фактора II в крови.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Золотовская Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующая взрослым поликлиническим отделением ГБУЗ Самарской области «Самарская городская поликлиника № 9»

E-mail: zolotovskay@list.ru

**Давыдкин Игорь Леонидович** – проректор по научной и инновационной работе, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области

**Данилова Олеся Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, заведующий гематологическим отделением № 2 клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: duplyakov@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Camm J.A., Singer D.E. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices) // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35, N 8. P. 508–516.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. ROCKET AF Investigators. Collaborators (1236). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 883–891.
3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 981–992.
4. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. Rationale and design of RE-LY®: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran // Am. Heart J. 2009. Vol. 157, N 5. P. 805–810.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. 2016 Oct 7. Vol. 37, N 38. P. 2893–2962.