

Антитромботична терапія у пацієнтів із коморбідними станами

Прямі пероральні антикоагулянти (ПОАК) посіли важливе місце у клінічній практиці як засоби профілактики інсультів та системної емболії (СЕ) у дорослих пацієнтів із неклапанною ФП (нФП), а також для запобігання розвитку й лікування венозних тромбоемболій (ВТЕ). Продовжуються дослідження ефективності та безпеки застосування ПОАК в інших клінічних ситуаціях, зокрема у пацієнтів із коморбідними станами. Нові доказові дані щодо використання ПОАК були представлені на науково-практичній конференції «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії» (30 жовтня 2020 року) в межах симпозиуму «Антитромботична терапія при коморбідних станах».

Погляд невролога на первинну та вторинну профілактику інсульту в пацієнтів із нФП



Про первинну та вторинну профілактику інсульту в пацієнтів із нФП з позиції невролога, зокрема, про важливість встановлення патогенезу інсульту для ефективного запобігання повторним подіям розповів лікар-невролог консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), к. мед. н. Василь Васильович Бабенко. Спікер нагадав, що, залежно від патогенезу ішемічного

інсульту, виділяють наступні підтипи: атеротромботичний (30-40%), кардіоемболічний (20-30%), лакунарний (20-30%), гемодинамічний (5%), гемореологічний (5%) та інсульти з остаточно не визначеним патогенезом, зокрема, зумовлені емболією без встановленого джерела (ESUS) (5-10%).

Наявні у пацієнта серцево-судинні ризики визначають не лише ймовірність розвитку інсульту, але й перебіг та ускладнення — виникнення аритмій, тромбозів, інфаркту міокарда, декомпенсації хронічної серцевої недостатності (ХСН) (Widimsky et al., 2017). Так, у разі появи нФП ішемічний інсульт за тяжкістю перебігу та наслідків подібний до геморагічного: через шість місяців від початку хвороби частка померлих або інвалідизованих пацієнтів досягає 78% (Colilla et al., 2013; Gonsalves et al., 2013; Martinez et al., 2014). В осіб із нФП ризик повторного інсульту більш ніж удвічі вищий, ніж у таких без нФП (Penado et al., 2003). У хворих на нФП ймовірність повторної кардіогенної емболії протягом 14 днів після ішемічного інсульту становить 1,3% на день, а в 10% випадків відбувається геморагічна трансформація інсульту (Seiffge et al., 2019).

Тож одна з найактуальніших проблем кардіології — профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із нФП.

Згідно з настановою Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2014), з метою вторинної профілактики інсульту за наявності пароксизмальної або постійної нФП показані апіксабан (I, A), антагоністи вітаміну К (ABK) (I, A) та дабігатран (II, B). Як альтернатива може бути розглянутий ривароксабан (II, B); вибір антикоагулянту має бути індивідуалізованим (Kernan et al., 2014). У настанові АНА, Американської колегії кардіологів (ACC) та Товариства серцевого ритму (HRS) щодо ведення пацієнтів із нФП (2019) особам із нФП рекомендоване застосування ПОАК, якщо показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc становить ≥2 балів у чоловіків та ≥3 балів у жінок (January et al., 2014).

В.В. Бабенко нагадав слухачам результати дослідження ARISTOTLE, в якому порівнювали ефективність та безпеку терапії ПОАК апіксабаном і АВК варфарином в осіб із нФП, зокрема після перенесеного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА). Порівняно з варфарином апіксабан знижував ризик інсульту або СЕ на 24%, великих кровотеч — на 27%, внутрішньочерепних — на 63%, смертності — на 11% (Easton et al., 2012). Показовими є також результати дослідження AVERROES, в якому в пацієнтів із нФП, які перенесли інсульт або ТІА, лікування апіксабаном порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) зменшувало ймовірність інсульту чи СЕ на 71%. Безпека апіксабану щодо ризику виникнення великих кровотеч була порівнянною з такою на тлі приймання АСК (Diener et al., 2012).

На сьогодні відсутні прямі порівняльні випробування щодо ефективності та безпеки різних ПОАК у профілактиці інсульту або ТІА у хворих на нФП. Але доступні результати ретроспективного обсерваційного когортного дослідження NAXOS, в якому було проаналізовано базу даних пацієнтів системи державного медичного страхування Франції (рис. 1). За отриманими даними, використання апіксабану пов'язане з нижчою частотою великих кровотеч, інсультів і СЕ, ніж АВК. Порівняно з дабігатраном або ривароксабаном апіксабан продемонстрував меншу ймовірність великих кровотеч та подібний ризик розвитку інсульту або СЕ (Steg, 2019). У пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) можуть бути застосовані апіксабан та ривароксабан, які мають

низький нирковий кліренс (27 та 35% відповідно). Але апіксабан є препаратом вибору для пацієнтів віком ≥80 років та/або з масою тіла ≤60 кг (у цих випадках призначають знижену дозу апіксабану — 2,5 мг двічі на добу).

Також лектор приділив увагу питанню, коли у пацієнтів із нФП після інсульту або ТІА слід розпочинати терапію ПОАК з метою вторинної профілактики кардіоемболічного інсульту. Наразі дані клінічних досліджень із цього приводу відсутні, тому залишається актуальним так зване правило лікаря Дінера «1-3-6-12-й дні», згідно з яким ПОАК призначають (Heidbuchel et al., 2013):

- після ТІА — невідкладно;
- після малого інсульту (показник за шкалою NIHSS <8 балів) — через 3-5 днів;
- після середнього інсульту (NIHSS — 8-15 балів) — через 5-7 днів;
- після важкого інсульту (NIHSS >15 балів) — через 2-4 тижні.

Під час доповіді Василь Васильович навів клінічний випадок із власної практики. *Пацієнтка, 45 років*, після пробудження виникли симптоми ішемічного інсульту (14 балів за NIHSS), однак раніше скарги були відсутні. У таких випадках тромболітична терапія протипоказана, тож хворій було виконано пряму механічну тромбекстракцію (МТЕ). Догоспітально вона не отримувала жодних препаратів.

Контрольна комп'ютерна томографія (КТ) через 24 год показала нелакунарне вогнище ішемії (діаметр — 2,5 см); неврологічний дефіцит мінімальний (3 бали за шкалою NIHSS, 0 балів за модифікованою шкалою Ренкіна). Згідно з даними ехокардіографії (ЕхоКГ), встановлено гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) та незначну дилатацію лівого передсердя (ЛП) до 4,2 см, індекс об'єму ЛП — 37 мл/м², фракцію викиду ЛШ — 52%. Ультразвукова доплерографія магістральних артерій голови не виявила атеросклеротичних уражень судин, КТ-ангіографія — екстра- та інтракраніальної патології, добуве моніторування ЕКГ — порушень ритму.

У хворої виявлено незначну дисліпідемію; рівень тиреоїдного гормону — в нормі. Даний випадок класифікували як інсульт невідомої етіології з невизначеним джерелом емболії, так званий ESUS-підтип. Чи доцільно призначати ПОАК із профілактичною метою пацієнтам з інсультом без визначеного джерела емболії?

На думку В.В. Бабенко, пацієнти, в яких ймовірним джерелом емболії є серце або аорта, можуть отримати користь від антикоагулянтної терапії, тож випадки інсультів підтипу ESUS потрібно ретельніше діагностувати. У рандомізованих клінічних дослідженнях EMBRANCE, CRYSTALAF і FIND-AF було показано, що в багатьох випадках причиною криптогенного інсульту є нФП. Більш ніж для половини пацієнтів з ішемічним інсультом та ТІА, відповідно до концепції AFDAS, характерні короткочасні (<30 с) асимптомні пароксизми (Cerasuolo et al., 2017). У дослідженні С. Israel et al. (2017), в якому протягом 13 місяців спостерігали за пацієнтами з підтипом інсульту ESUS, за допомогою довготривалого ЕКГ-моніторингу в 24% із них було вперше виявлено нФП.

Для оцінки ймовірності того, що хворий, який переніс ішемічний інсульт або ТІА, має нФП, та для подальшого обстеження було запропоновано використовувати шкалу С₂HEST, розроблену для визначення частоти нФП у популяції (Li et al., 2019). За шкалою С₂HEST хворий отримує бали у разі наявності таких факторів ризику:

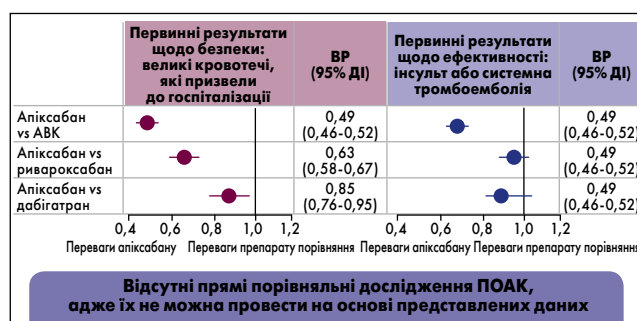


Рис. 1. Порівняння безпеки та ефективності АВК і ПОАК: результати ретроспективного обсерваційного дослідження NAXOS

Примітка: Адаптовано за P.G. Steg, 2019.

- ішемічна хвороба серця (ІХС) або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — по 1 балу за кожен;
- артеріальна гіпертензія (АГ) — 1 бал;
- вік ≥75 років — 2 бали;
- хронічна серцева недостатність зі зниженою ФВ ЛШ — 2 бали;
- тиреотоксикоз — 1 бал.

Сума балів 0-1 свідчить про низький, 2-3 бали — середній, ≥4 балів — високий ризик наявності у пацієнта нФП.

Застосування шкали С₂HEST для оцінки доцільності тривалого моніторингу ЕКГ із метою виявлення нФП у хворих, які перенесли криптогенний інсульт, рекомендоване практичною настановою Європейського кардіологічного товариства (ESC, 2020) щодо діагностики та лікування пацієнтів із нФП (Hindricks et al., 2020).

В осіб з інсультом підтипу ESUS результати випробування NAVIGATE ESUS не показали переваг ПОАК ривароксабану порівняно з АСК у запобіганні повторним інсультам або СЕ (Hart et al., 2016). Однак субаналіз даних дослідження продемонстрував, що ривароксабан та АСК попереджали інсульт у пацієнтів зі структурно зміненим ЛП. При цьому в осіб із ЛП >4,6 см ризик ішемічного інсульту був нижчим на тлі лікування ривароксабаном, ніж АСК: відносний ризик (ВР) 0,26; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,07-0,94 (Healey et al., 2019). У дослідженні RE-SPECT ESUS не було виявлено переваг дабігатрану порівняно з АСК у попереджанні повторних інсультів або СЕ в пацієнтів з інсультом підтипу ESUS, окрім двох підгруп: віком >75 років та із ХХН (швидкість клубочкової фільтрації — 30-50 мл/хв) (Diener et al., 2019).

Таким чином, дані цих двох досліджень свідчать про те, що інсульт підтипу ESUS не є вагомою підставою для призначення антикоагулянтів, але й не виключає такої можливості.

Наразі тривають три клінічні випробування, очікувані результати яких мають показати, чи є доцільним призначення ПОАК пацієнтам, які перенесли інсульт підтипу ESUS та/або мають субклінічну нФП:

1. Дослідження ARTESIA присвячене порівнянню ефективності апіксабану (5 мг двічі на добу) та АСК (81 мг/добу) у профілактиці інсульту або СЕ в пацієнтів із субклінічною нФП та додатковими факторами ризику (Lopes et al.).

2. У випробуванні ATTICUS вивчають порівняльну ефективність апіксабану (5 мг два рази на добу) та АСК (100 мг/добу) в осіб, які перенесли інсульт ESUS і мають нФП, виявлену за допомогою імплантованих кардіомоніторів, щодо запобігання виникненню нових ішемічних пошкоджень у головному мозку (Geisler et al.).

3. У дослідженні ARCADIA порівнюють ефективність апіксабану (5 мг двічі на добу) та АСК (81 мг/добу) в пацієнтів, які нещодавно перенесли інсульт ESUS та мають передсердну кардіоміопатію, щодо запобігання повторним інсультам (Kamel et al.).

Насамкінець спікер підкреслив важливість визначення патогенезу інсульту для ефективної профілактики повторних подій та індивідуального підходу до лікування кожного пацієнта.

Важливість профілактики інсульту в осіб із нФП



Тему пріоритету профілактики інсульту в пацієнтів із нФП продовжив головний науковий співробітник відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов. Він акцентував на тому, що у багатьох пацієнтів нФП перебігає безсимптомно

і виявляється при обстеженні з приводу інших патологій або випадково під час диспансерних оглядів. У цих клінічних ситуаціях кінцева мета обстеження хворого — стратифікація ризику ускладнень, визначення потреби у відновленні ритму та профілактиці тромбоемболічних подій. Цей аспект нФП вперше розглянуто в настанові ESC (2020) щодо діагностики та ведення осіб із нФП (Hindricks et al., 2020).

Спікер нагадав, що проблема безсимптомної («німої») нФП потрапила в поле зору лікарів, коли з'явилася можливість тривалого моніторування ЕКГ у пацієнтів з раніше імплантованими кардіопристроями. Важливою категорією хворих, які потребують діагностики субклінічної нФП, є особи, що перенесли інсульт або ТІА, адже виявлення в них нФП може суттєво змінити тактику терапії для зниження ризику повторних тромбоемболічних подій. Сьогодні у світі швидко зростає асортимент гаджетів та додатків для мобільних пристроїв, які дозволяють проводити скринінг на нФП.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Для встановлення діагнозу нФП необхідно спиратися на критерії, запропоновані в настанові ESC (2020), зокрема типовий для нФП патерн під час ЕКГ, що триває принаймні 30 с (Hindricks et al., 2020).

На думку професора Жарінова, виявлення навіть короткочасних епізодів нФП у хворого, що переніс інсульт або ТІА, є достатньою підставою для того, щоб розглянути призначення антикоагулянтів для зниження ризику повторних мозкових катастроф. У таких пацієнтів із високою ймовірністю зростатиме тривалість пароксизмів нФП, адже здебільшого нФП — аритмія, що прогресує. Ризик ускладнень і смерті за наявності таких самих за тривалістю пароксизмів нФП порівнянний для клінічної та безсимптомної нФП. Тож важливим є скринінг на нФП, а її виявлення зумовлює потребу в специфічній профілактиці інсульту (Ballatore et al., 2019).

У настанові ESC (2020) щодо діагностики й лікування нФП антикоагулянтна терапія та профілактика інсультів є одним із трьох ключових напрямів ведення пацієнтів із даною аритмією. Основним інструментом для оцінки доцільності застосування антикоагулянтів при нФП вже близько 10 років залишається шкала CHA₂DS₂-VASc, що дозволяє оцінити ризик розвитку інсульту та СЕ. Згідно з рекомендаціями ESC, антикоагулянтну терапію доцільно призначати, якщо показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥1 (чоловіки) або ≥2 (жінки) (Hindricks et al., 2020).

Спікер зазначив, що антиаритмічна терапія не усуває потреби в антикоагулянтах (Dan et al., 2018). Лікування антиаритміками проводять для полегшення симптомів, поліпшення функції серця, яка погіршилася внаслідок тахікардії чи асинхронності міокарда, а також для профілактики трансформації аритмії у злоякісну. Призупинення приймання або зменшення дози антикоагулянтів можливе лише за тривалої відсутності рецидивів аритмії внаслідок радіочастотної катетерної абляції.

Антикоагулянти є невід’ємним компонентом підготовки хворих до проведення електричної кардіоверсії, та це стосується всіх пацієнтів із персистуючою формою нФП незалежно від оцінки за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Навіть якщо у пацієнта 0 балів за CHA₂DS₂-VASc, він має отримувати антикоагулянт перед процедурою та протягом чотирьох тижнів після неї. Спікер звернув увагу на результати дослідження EMANATE, в якому порівнювали ефективність та безпеку різних доз апіксабану та гепарину/ABK в осіб із нФП під час підготовки до кардіоверсії. Спостереження тривало 90 днів після кардіоверсії. В обох групах було виявлено низьку частоту інсультів, СЕ, смерті, кровотеч; примітно, що у групі апіксабану не трапилося жодного інсульту (Ezekowitz et al., 2018).

Олег Йосипович зупинився докладніше на особливостях та перевагах апіксабану — єдиного ПОАК, який випробовувався не лише порівняно з АВК, але й АСК. У дослідженнях, в яких різні ПОАК порівнювали з АВК, апіксабан єдиний знижував загальну смертність (Potpara et al., 2012). Апіксабан асоційований з особливою безпекою застосування, що вкрай важливо, адже ПОАК часто призначають пацієнтам старших вікових груп, що мають підвищену ймовірність виникнення кровотеч. Ризик великих кровотеч у пацієнтів, які отримували апіксабан, був нижчим, ніж у групі АВК (ARISTOTLE) та був зів’язаний із таким у групі АСК (AVERROES).

У 2019 р. були оприлюднені результати дослідження AUGUSTUS, в якому порівнювали ефективність та безпеку апіксабану й АВК як компонентів антитромботичної терапії (з інгібітором рецепторів P2Y₁₂ та з/без АСК) у пацієнтів із нФП, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС) або черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). У хворих, які отримували апіксабан, спостерігалася нижча частота кровотеч, ніж у групах АВК (BP 0,69; 95% ДІ 0,58-0,81), а включення у схеми антитромботичної терапії АСК підвищувало ризик кровотеч порівняно із плацебо (BP 1,89; 95% ДІ 1,59-2,24). На тлі лікування апіксабаном ризик інсульту був нижчий удвічі (BP 0,50; 95% ДІ 0,26-0,97), госпіталізації — на 17% (BP 0,83; 95% ДІ 0,74-0,93), ніж у групах АВК. Включення АСК у схеми терапії практично не впливало на ймовірність розвитку ішемічних подій (Lopes et al., 2019).

Наприкінці доповіді спікер акцентував на важливості первинної та вторинної профілактики інсульту та необхідності виявлення субклінічної нФП.

Можливості застосування ПОАК для лікування та профілактики ВТЕ в онкохворих



Можливостям застосування ПОАК із метою лікування та профілактики ВТЕ в онкологічних пацієнтів присвятив доповідь науковий керівник відділу клінічної фармакології, експертно-консультативного центру кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Сергій Миколайович Кожухов. В онкохворих частота виникнення ВТЕ становить близько 1 випадку на 200 осіб, що в п’ять разів перевищує цей показник у загальній популяції. До факторів ризику розвитку ВТЕ у таких пацієнтів належать ті, що пов’язані з онкозахворюванням (локалізацією, стадією,

гістологічними особливостями), лікуванням (хірургічні втручання, променева або хіміотерапія тощо), характеристиками хворого (вік, раса, супутні захворювання), певними біомаркерами (тромбоцити, лейкоцити, гемоглобін, тканинний фактор, D-димер, Р-селектин) (Lytan, 2011).

Ризик розвитку ВТЕ, а саме тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), підвищують: ожиріння — удвічі, застійна СН — у 4 рази, нФП — у 5 разів, хірургічні втручання — у 6 разів, гострі запальні хвороби — у 7 разів, вагітність та післяпологовий період — у 10 разів, іммобілізація, парез нижніх кінцівок — у 10 разів. Якщо раніше вважалося, що проблема ВТЕ притаманна переважно хірургічним пацієнтам, то нині очевидно, що значна частка ВТЕ виникає у госпітальній терапевтичній, онкологічній, кардіологічній госпітальній практиці. Тож профілактика ВТЕ має бути пріоритетом у лікарів різних спеціальностей.

Спікер нагадав слухачам, що існує три варіанти лікування ВТЕ:

- застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) п/ш у лікувальній дозі впродовж 5-7 днів із подальшим переходом на АВК (найчастіше — варфарин, з цільовим діапазоном міжнародного нормалізованого відношення 2,0-3,0);
- використання НМГ п/ш 1 р/добу тривалим курсом у вагітних, пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ, високим ризиком кровотеч;
- застосування ПОАК.

У клінічному дослідженні AMPLIFY порівнювали ефективність та безпеку апіксабану (10 мг двічі на добу з переходом на 5 мг два рази на день) і традиційної схеми лікування (НМГ п/ш із переходом на АВК) у пацієнтів із гострою ВТЕ. Апіксабан показав зів’язану ефективність із традиційною схемою терапії, але виявився значно кращим щодо безпеки: ризик великих кровотеч у групі апіксабану був нижчим на 69% (Agnelli et al., 2013).

Ефективність та безпеку пролонгованого лікування апіксабаном в осіб із ТГВ/ТЕЛА вивчали у плацебо-контрольованому випробуванні AMPLIFY-EXT. Одна група пацієнтів отримувала профілактичну дозу апіксабану 2,5 мг двічі на добу, друга — лікувальну 5 мг два рази на день, третя — плацебо двічі на добу. Тривалий курс антикоагулянтної терапії апіксабаном суттєво зменшував ймовірність повторних ВТЕ та смерті з усіх причин: у дозі 2,5 мг два рази на день — BP 0,24 (95% ДІ 0,15-0,40), 5 мг двічі на добу — BP 0,19 (95% ДІ 0,11-0,33). При цьому апіксабан не підвищував ризик великих кровотеч (Agnelli et al., 2013).

За результатами досліджень AMPLIFY та AMPLIFY-EXT може бути рекомендовано таку схему застосування апіксабану в пацієнтів із ВТЕ: 10 мг 2 р/день впродовж семи днів із наступним переходом на 5 мг 2 р/день три місяці та тривалим профілактичним курсом 2,5 мг 2 р/добу. Цю схему підтримано настановою ESC (2020) щодо діагностики та лікування пацієнтів із ТЕЛА (Konstantinides et al., 2020).

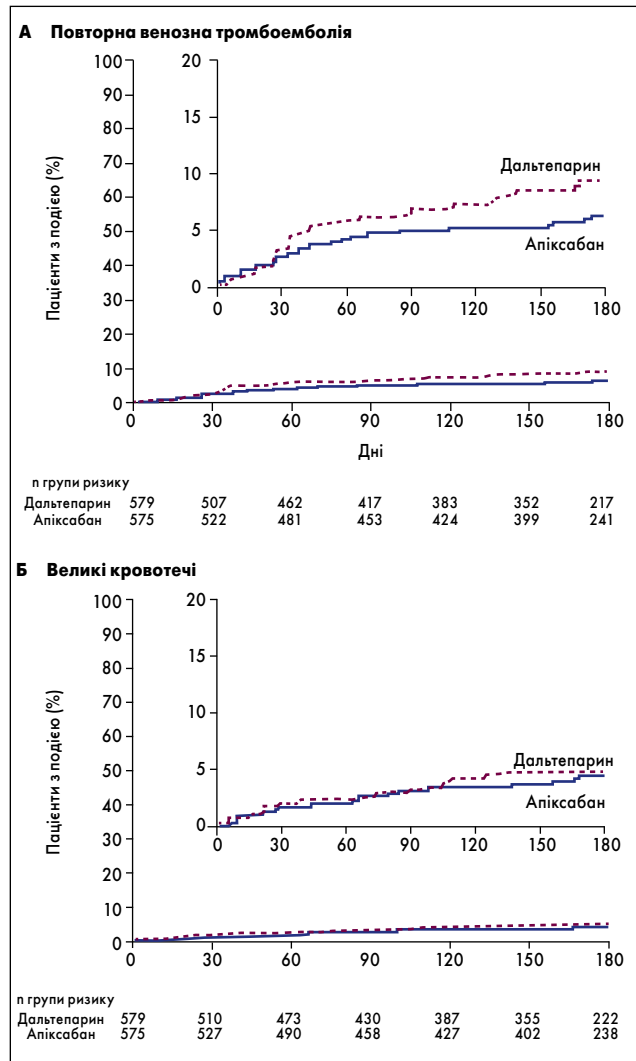


Рис. 2. Кумулятивна частка пацієнтів, які перенесли (А) повторну ВТЕ та (Б) велику кровотечу під час лікування апіксабаном або дальтепарином п/ш
Примітки: Адаптовано за G. Agnelli et al., 2020.

Спікер акцентував на важливості профілактики та лікування ВТЕ в онкологічних пацієнтів, оскільки ВТЕ є другою за значимістю причиною смерті у госпіталізованих хворих на рак (Ambrus et al., 1975). Ризик ВТЕ в онкопацієнтів, які перенесли оперативне втручання, у 3-5 разів вищий, ніж у таких без раку (Donati et al., 1994). До 50% хворих на рак можуть мати ознаки безсимптомних ТГВ/ТЕЛА, а у пацієнтів із раком та симптоматичним ТГВ спостерігається високий ризик рецидивів ТГВ/ТЕЛА, що зберігається впродовж багатьох років (Johnson et al., 1999; Prandoni et al., 1996). У онкохворих ймовірність рецидиву ВТЕ значно більша, ніж кровотеч, незалежно від антикоагулянтної терапії (Prandoni et al., 2002; Monreal et al., 2006). Одночасно в онкологічних пацієнтів ризик кровотеч набагато вищий порівняно з тими, що не хворіють на рак, незалежно від того, який антикоагулянт застосовується (Angelini et al., 2019).

С.М. Кожухов звернув увагу слухачів на те, що в онкологічних пацієнтів ризик тромбоемболічних подій різко зростає ще за п’ять місяців до встановлення діагнозу злоякісного захворювання (Navi et al., 2019). Частота розвитку ТГВ та ТЕЛА залежить від локалізації онкопроцесу: найвищий ризик ВТЕ мають особи з раком шлунка, головного мозку (гліома), підшлункової залози (Ay et al., 2009).

Онкологічних пацієнтів, які потребують профілактики ВТЕ, можна розділити на три групи:

- госпіталізовані хворі з активним раком або таким в анамнезі;
- пацієнти, яким проводять оперативне втручання (потребують пери-, інтра- та післяопераційної тромбoproфілактики);
- амбулаторні пацієнти з онкологічними захворюваннями.

Для оцінки ризику ТГВ та ТЕЛА в онкохворих, які лікуються амбулаторно, використовують шкалу Хорана, що враховує локалізацію пухлини, показники крові, наявність ожиріння. За цією шкалою 0 балів відповідає низькому, 1-2 бали — середньому, ≥3 балів — високому ризику ВТЕ.

Доцільність профілактики ВТЕ в амбулаторних пацієнтів, які розпочинають хіміотерапію та мають ≥2 балів, вивчали в рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні AVERT. Учасники (n=576) протягом шести місяців отримували апіксабан 2,5 мг двічі на добу або плацебо. Як наслідок, у групі апіксабану ризик ВТЕ був суттєво нижчим порівняно із плацебо (BP 0,41; 95% ДІ 0,26-0,65). При цьому ймовірність великих кровотеч у групі апіксабану зростала (BP 1,89; 95% ДІ 0,39-9,24), але не було зафіксовано ані фатальних кровотеч, ані кровотеч у критичні органи (Kimpton et al., 2018; Carrier et al., 2019).

Лектор підкреслив роль ПОАК у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ. На сьогодні наявні результати клінічних досліджень таких ПОАК: апіксабан (ADAM-VTE, CARAVAGGIO), ривароксабан (SELECT-D), едоксабан (Hokusai VTE-Cancer).

Ривароксабан та едоксабан мають обмежені переваги у пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ через вищий, ніж для НМГ ризик кровотеч, особливо з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (Raskob et al., 2018; Young et al., 2018). А як щодо апіксабану?

У дослідженні ADAM-VTE 300 пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ рандомізували у дві групи: одна отримувала апіксабан перорально у дозі 10 мг двічі на добу протягом семи днів із наступним переходом на 5 мг два рази на день впродовж шести місяців, а друга — НМГ (дальтепарин) п/ш у дозі 200 ОД/кг 30 днів із переходом на 150 ОД/кг один раз на день протягом шести місяців. Великі кровотечі спостерігалися у 1,4% пацієнтів із групи дальтепарину, тоді як на тлі терапії апіксабаном їх не було взагалі; ризик рецидивів ВТЕ у групі апіксабану був значно нижчим порівняно з дальтепарином (BP 0,099, 95% ДІ 0,013-0,780). Таким чином, апіксабан асоційований із низьким ризиком великих кровотеч та рецидивів ВТЕ в онкологічних пацієнтів (McBane et al., 2020).

У дослідженні CARAVAGGIO, що мало схожий дизайн, апіксабан також не поступався НМГ за ефективністю та безпекою у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ (рис. 2) (Agnelli et al., 2020).

Ці нові дані є підставою для включення апіксабану в настанову ESC з діагностики та лікування ТЕЛА як альтернативи НМГ у пацієнтів з активним раком (Konstantinides et al., 2020). Апіксабан вже входить до рекомендацій Національної комплексної онкологічної мережі США (NCCN, 2020) щодо терапії онкоасоційованих ВТЕ. Варто зауважити, що, хоча апіксабан має нижчий ризик великих кровотеч порівняно з ривароксабаном та едоксабаном (Mulder et al., 2020), він, як інші ПОАК, не рекомендований пацієнтам із раковими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, адже ймовірність кровотеч у цій популяції особливо висока, та антикоагулянтами вибору для них є НМГ (Kraaijpoel et al., 2018).

На завершення С.М. Кожухов звернув увагу слухачів на клінічні рекомендації з профілактики та лікування ВТЕ в осіб з онкопатологією, розроблені за його участю робочою групою з кардіоонкології Всеукраїнської асоціації кардіологів України та опубліковані в 2020 р.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0110



ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ, ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?



Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс – єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання **ефективності**
та **безпеки** при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у пацці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пацці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пацці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення МОЗ України №** UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ від 13.04.2020 №856.

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981 -992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

