

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 блистері. По 3, 6 або 10 блистерів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блистері. По 2 блистери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері. По 2 блистери у паці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату.** Показання до застосування: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька чинників ризику, як-от наявність в 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 (більш детально – див. Інструкцію). **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: введення нефракціонованого гепарину в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь (більш детально – див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** Препарат застосовують перорально. Еліквіс слід приймати, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі планового протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Для пацієнтів, що перенесли операцію із заміни кульшового суглоба, рекомендована тривалість лікування становить 32–38 днів, а для пацієнтів, що перенесли операцію із заміни колінного суглоба – 10–14 днів. Рекомендована доза препарату Еліквіс для профілактики інсульту та системної емболії в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування гострого ТГВ та ТЕЛА 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. Рекомендована доза препарату Еліквіс для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА, 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 (більш детально – див. Інструкцію). **Побічні реакції:** Частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування апіксабану може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії (більш детально – див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі застосування інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають апіксабан, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю за станів, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. У разі виникнення тяжкої кровотечі застосування апіксабану слід припинити. Для пацієнтів із фібриляцією передсердь та станами, які потребують проведення моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії, до початку комбінування такої терапії з апіксабаном слід ретельно зважити потенційну користь та ризики. Безпеку та ефективність апіксабану не досліджували у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Тому застосування апіксабану не рекомендоване у цьому випадку. Пероральні антикоагулянти прямої дії, зокрема апіксабан, не рекомендовані пацієнтам із тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування апіксабаном слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану в плазмі крові підвищена у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану в пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або у пацієнтів, які потребують діалізу, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування у цій категорії пацієнтів (більш детально – див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Апіксабан не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СYP3A4 та P-gp, як-от азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад, ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально – див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та пов'язаний із тромбіном фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. Апіксабан не чинить впливу безпосередньо на агрегацію тромбоцитів, але опосередковано пригнічує процес агрегації тромбоцитів, індукований тромбіном. Завдяки пригніченню фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромбу. Доклінічні дослідження апіксабану на тваринах підтвердили ефективність антитромботичної дії препарату для профілактики артеріального та венозного тромбозу при прийомі в дозах, які не порушують процесів гемостазу. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись із повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях із медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджене Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019.** Зміни внесені згідно з Наказом МОЗ України №388 від 25.02.2023. **За додатковою інформацією звертайтеся до:** Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

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. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Особливості антикоагулянтної терапії в межах антитромботичної профілактики в різних категоріях пацієнтів

За матеріалами XI Науково-практичної онлайн-конференції «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб», присвяченої 100-річчю з дня народження професора М.К. Фуркала (Інститут серця МОЗ України, Київ, онлайн, 16-17 березня 2023 року)

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є формами венозної тромбоемболії (ВТЕ), що асоційована зі значним рівнем захворюваності та смертності. ВТЕ вважають третьою за частотою причиною смерті пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Метою антикоагуляції, що являє собою основу терапії ВТЕ, є профілактика повторного тромбозу, емболізації та смерті, ризик яких є найбільшим протягом перших 3-6 міс. після встановлення діагнозу.

Методи діагностики і стратифікації ризику в пацієнтів із венозними тромбозами і тромбоемболією легеневої артерії



Доцентка кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, к.мед.н. Лілія Олександрівна Ткаченко.

ТЕЛА та ТГВ є патологічними станами, які пов'язані між собою як за патогенезом, так і за підходами до діагностування й лікування. Зasadничими документами щодо діагностування та лікування гострої емболії легеневої артерії є рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019), розроблені у співпраці з Європейським респіраторним товариством (ERS) (Konstantinides et al., 2019).

Другим консенсусним документом для діагностування й лікування гострого ТГВ є оновлений документ, розроблений робочою групою ESC (2022) із захворювань аорти та периферичних судин та робочою групою ESC із легеневого кровообігу та функції правого шлуночка (Mazzolai et al., 2022), а також настанови ESC (2022) із кардіоонкології, розроблені у співпраці з Європейською гематологічною асоціацією (EHA), Європейським товариством терапевтичної радіології та онкології (ESTRO) та Міжнародним товариством кардіоонкології (IC-OS) (Lyon et al., 2022).

Нині відомі такі чинники розвитку ВТЕ:

- Генетичні (як-от спадковість, фактор V (Лейдена), протромбін G2021 OA, дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S, дефіцит антитромбіну).
- Набуті (наприклад, похилий вік, антифосфоліпідні антитіла, злоякісні пухлини, хронічні захворювання, ожиріння).
- Тимчасово набуті (вагітність, прийом оральних контрацептивів і гормональної терапії, госпіталізація, хірургічні втручання, травма, іммобілізація) (Beckman et al., 2010).

Є кілька моделей визначення ризику ВТЕ для нехірургічних пацієнтів, госпіталізованих із приводу різних причин: PADUA Predictive Score, IMPROVE VTE Score, IMPROVEDD-VTE Score. Зокрема, шкала PADUA Predictive Score налічує дев'ять критеріїв (зменшення мобільності – 3 бали, тромбофілія – 3, травма чи операція протягом останнього місяця – 2, вік ≥ 70 років – 1, серцева чи респіраторна недостатність – 1, ішемічний інсульт чи гострий інфаркт міокарда – 1, ожиріння – 1, гормональна терапія – 1). Власне, 4 бали за шкалою PADUA Predictive Score (високий ризик) є підставою для призначення антикоагулянтної терапії як первинної профілактики ВТЕ (Gibson et al., 2017; Skoik et al., 2020).

Особливу категорію пацієнтів, які мають високий ризик тромбозів, становлять онкологічні хворі. Для них запропоновано специфічну шкалу Khorana, в основі якої лежить локалізація пухлини та її гістотип, а також гематологічні чинники ризику (Malder et al., 2019). За цією шкалою рівень тромбоцитів до виконання хіміотерапії (ХТ) $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$, рівень гемоглобіну (до ХТ або використання еритропоестинів) $< 100 \text{ г/л}$, рівень лейкоцитів $> 11 \times 10^9/\text{л}$, а також індекс маси тіла $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ оцінюються в 1 бал. Про низький ризик свідчить оцінка 0 балів, проміжний – 1-2 бали, високий – ≥ 3 бали. Наприклад, осіб, які мають аденокарциному шлунка або підшлункової залози, вважають популяцією дуже високого ризику ВТЕ (2 бали), тоді як пацієнти зі злоякісними новоутвореннями легень, гінекологічними пухлинами, пухлинами сечового міхура, яєчок, а також із лімфомами належать до групи високого ризику (1 бал).

Лілія Олександрівна зосередила увагу на алгоритмі діагностики ВТЕ із застосуванням шкали Уеллса за підозри ТГВ або ТЕЛА та зауважила, що попри високу роль ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ) у діагностуванні ТЕЛА, його значення не слід переоцінювати, оскільки «золотим стандартом» є методи, що дають змогу візуалізувати тромб – комп'ютерна томографія (КТ) та ангіографія легень.

Також доповідачка зауважила, що пацієнти з ТЕЛА низького ризику можуть лікуватися амбулаторно. Зокрема, ранню виписку та продовження лікування в домашніх умовах слід розглянути для окремих пацієнтів із ТЕЛА низького ризику, якщо може бути забезпечена належна амбулаторна допомога та антикоагулянтна терапія (АКТ) (клас I, рівень A) (Konstantinides et al., 2019).

Щодо тривалості лікування, то всім пацієнтам із ТЕЛА без онкологічного захворювання рекомендовано АКТ протягом ≥ 3 міс. (клас I, рівень A).

За відсутності онкологічного захворювання продовження терапії понад 3 міс. (невизначено довго) слід розглянути пацієнтам із першим епізодом ТЕЛА, якщо не виявлено чинник ризику (клас IIa, рівень A), та із першим епізодом ТЕЛА, який пов'язаний із постійним (персистуючим) чинником ризику (крім антифосфоліпідного синдрому) (клас IIa, рівень C).

Також продовження терапії (невизначено довго) слід розглянути в пацієнтів із першим епізодом ТЕЛА, пов'язаним зі зворотним (транзиторним) чинником невисокого ризику (клас IIa, рівень C).

У рекомендаціях ESC щодо профілактики ВТЕ під час хіміотерапії наголошується на розширеній профілактиці низькомолекулярним гепарином (НМГ) упродовж 4 тиж. у пацієнтів із пухлинами після відкритих чи лапароскопічних операцій (абдомінальних і малого таза) (клас I, рівень B), своєю чергою, первинна профілактика НМГ показана госпіталізованим пацієнтам із пухлиною або в разі тривалого малорухливого режиму без протипоказань (клас I, рівень B).

В амбулаторних пацієнтів із пухлиною і високим ризиком тромбозу, які отримують системну терапію, слід розглянути призначення первинної тромбопрофілактики за допомогою прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) (апіксабан або ривароксабан) або НМГ за відсутності протипоказань (клас IIb, рівень B).

Крім того, рекомендовано обговорити з пацієнтом переваги й недоліки первинної профілактики ВТЕ за допомогою антикоагулянтної терапії перед її початком (клас I, рівень C) (ESC, 2022).

У пацієнтів із ТГВ / ТЕЛА також потрібно брати до уваги ризик розвитку кровотеч, тобто необхідні ефективні види терапії з покращеним профілем щодо кровотеч (для цього пропонується шкала IMPROVED-BLEED).

За результатами дослідження AMPLIFY, препарат Еліквіс (апіксабан) продемонстрував як порівнянну ефективність, так і перевагу щодо значущих кровотеч проти еноксапарину / варфарину в лікуванні ТГВ і ТЕЛА (Agnelli et al., 2013). Якщо йдеться про тривале застосування, то в дослідженні AMPLIFY-EXT Еліквіс мав порівнянні з плацебо показники розвитку значущої кровотечі (0,2%, n=840 і 0,5%, n=826 відповідно) за профілактики рецидиву ТГВ / ТЕЛА (Agnelli et al., 2013).

Для Еліквіс характерна низька ниркова екскреція (27%), тож препарат не потребує зниження дози в пацієнтів із ТГВ / ТЕЛА і легким або тяжким ступенем ниркової недостатності. Зокрема, у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) Еліквіс слід застосовувати з обережністю.

Підсумовуючи, доповідачка зробила такі висновки:

1. Для діагностики ВТЕ слід застосовувати інструментальні методи, що дають змогу візуалізувати тромби в легневих артеріях, а також визначати порушення гемодинаміки.
2. Сукупність отриманих даних дає змогу прогнозувати перебіг хвороби і призначити відповідну терапію.
3. АКТ є основою патогенетичної терапії у пацієнтів із ВТЕ та ТЕЛА, при цьому препаратами вибору є ПОАК.
4. Пероральне застосування апіксабану є належною альтернативою НМГ, із хорошою переносимістю, для лікування пацієнтів із ВТЕ, зокрема онкологічних хворих (зі злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту).

Ведення хворих із тромбоемболією легеневої артерії: акцент на антикоагулянтну терапію



Старший науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр імені академіка М.Д. Стражеска», д.мед.н. Ярослав Михайлович Лутай.

Як зазначив доповідач, венозний тромбоз будь-якої локалізації може ускладнитися розвитком ТЕЛА. Найбільшу загрозу становить басейн нижньої порожнистої вени, із яким пов'язано близько 90% всіх ТЕЛА. Частою причиною ТЕЛА (70% випадків) є гострий тромбоз глибоких вен (ТГВ) ілеофemorального сегменту та проксимальних відділів вен нижніх кінцівок (підколінно-стегновий сегмент). Вважається, що ТЕЛА розвивається у 25-35% хворих із ТГВ. (Murin et al., 2002; Stein et al., 2010). е повідомлення про випадки ТЕЛА з басейну верхньої порожнистої вени (5-10%), рідше причиною / джерелом ТЕЛА є тромби в правих камерах серця. Тому ТГВ і ТЕЛА сьогодні розглядають як єдиний клінічний синдром, який отримав назву венозні тромбоемболії (ВТЕ).

Більшість летальних випадків при ТЕЛА зумовлені помилками в діагностуванні, а не вибором лікування, тому що ТЕЛА не має специфічної клінічної картини. Щодо змін на електрокардіограмі (ЕКГ), то вони також не є специфічними, але виявляються у 75-80% пацієнтів. «Класичними» ЕКГ ознаками є так званий синдром МакГіна-Вайта (S1Q3T3) та блокада правої ніжки пучка Гіса. Іноді виявляють елевачію сегмента ST у відведеннях III, aVF, V1-V3, але найчастіше реєструють тахікардію та негативні зубці T у відведеннях III, aVF, V1-V3.

Основний метод верифікації ТЕЛА – мультиспіральна комп'ютерна томографія (мскТТ) із контрастуванням легеневої артерії. За низької ймовірності захворювання починати діагностику слід із визначення рівня Д-димеру та проводити мскТТ тільки у разі підвищення останнього. Також застосовують компресійне ультразвукове дослідження (УЗД) судин нижніх кінцівок (діагностика ТГВ, як причини ТЕЛА) та ЕхоКГ (діагностика гострої дисфункції ПШ та диференціальна діагностика) (Konstantinidis et al., 2019).

Ярослав Михайлович розглянув стратифікацію ризику, яка лежить в основі сучасної класифікації ТЕЛА. Так, пацієнти з порушеннями центральної гемодинаміки належать до категорії високого ризику (летальність понад 25%). Ознаками гемодинамічної нестабільності є зупинка кровообігу, обструктивний шок (систолический артеріальний тиск (САТ) $< 90 \text{ мм рт. ст.}$ або потреба у вазопресорах для підтримання САТ $\geq 90 \text{ мм рт. ст.}$ за наявності ознак гіперперфузії органів за умов адекватного об'єму циркулюючої крові) або стійка гіпотензія (САТ $< 90 \text{ мм рт. ст.}$ або зниження САТ на $\geq 40 \text{ мм рт. ст.}$ тривалістю $\geq 15 \text{ хв}$, що не спричинене розвитком аритмії, гіповолемією або сепсисом). Пацієнтів зі збереженою гемодинамікою (відсутність шоку та САТ $> 90 \text{ мм рт. ст.}$) поділяють на тих, що мають низький (летальність 1-2%) або проміжний (летальність 3-8%) ризик. ТЕЛА низького ризику діагностують, якщо за клінічними характеристиками пацієнти підпадають

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

до першого або другого класів за шкалою PESI (або 0 балів за спрощеною PESI) та не мають дисфункції ПШ. Зокрема, пацієнти проміжного ризику мають стабільну гемодинаміку та оцінку за sPESI ≥ 1 або PESI $> II$ класу. Якщо додатково у них виявляють дисфункцію ПШ і підвищений рівень тропоніну, їх відносять до категорії проміжного-високого ризику, в іншому випадку – до проміжного-низького ризику (Konstantinides et al., 2019).

Проведення ургентної тромболітичної терапії на сучасному етапі рекомендовано лише пацієнтам із порушеннями центральної гемодинаміки – група високого ризику, які становлять 5-10% загальної кількості хворих із ТЕЛА (клас I, рівень B). Як альтернативу тромболітичній терапії у деяких із цих пацієнтів можуть бути розглянуті хірургічна емболектомія або перкутанне коронарне втручання (клас IIa, рівень C). Рутинну системну тромболітичну терапію у пацієнтів із ТЕЛА проміжного або низького ризику не рекомендовано (клас III, рівень B) (Konstantinides et al., 2019). Доповідач представив результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження REITHO, у якому порівнювали застосування тенекеплази проти плацебо на тлі парентеральної антикоагулянтної терапії в пацієнтів із ТЕЛА проміжного-високого ризику (дисфункція ПШ і позитивний тест на серцевий тропонін). Первинною точкою дослідження був розвиток смерті або гемодинамічного колапсу впродовж перших 7 днів після рандомізації. Дослідники дійшли висновку, що у цій категорії хворих фібринолітична терапія не мала впливу на розвиток смерті, але запобігала гемодинамічній декомпенсації, тобто розвитку повторних епізодів емболізації. Максимальні переваги фібринолітичної терапії спостерігали у пацієнтів із наявністю хоча б одного додаткового чинника: серцева недостатність в анамнезі, САТ < 110 мм рт. ст., частота дихання (ЧД) > 20 за хвилину (або $SpO_2 < 90\%$) або виявлення тромбу в правих камерах серця (Barrios et al., 2017; Varco et al., 2018). Втім, позитивний ефект фібринолізу нівелювався збільшенням ризику великих кровотеч, зокрема інтракраніальних геморагій (Meuer et al., 2014). Ба більше, не підтверджено перевагу фібринолітичної терапії щодо попередження розвитку посттромбоемболічної легеневої гіпертензії та покращення функціонального стану пацієнтів протягом тривалого спостереження. Тому на сучасному етапі фібринолітичну терапію не призначають рутинно навіть пацієнтам проміжного-високого ризику та рекомендована тільки в разі прогресування порушень гемодинаміки на тлі антикоагулянтної терапії.

Основою лікування венозних тромбоемболій (і ТЕЛА зокрема) є антикоагулянтна терапія (АКТ). Вона має починатися якомога раніше, ще на етапі діагностики (за підозри на ТЕЛА) і тривати щонайменше 3 місяці. Препаратами вибору на початковому етапі для більшості хворих є низькомолекулярні гепарини (НМГ), які призначають протягом 5-7 діб. У деяких хворих низького та проміжного-низького ризиків терапію можна розпочати з призначення лікувальних доз прямих оральних антикоагулянтів (апіксабан 10 мг двічі на добу впродовж 7 днів або ривароксабан 15 мг двічі на добу протягом 21 дня). Після такого лікувального етапу пацієнтів переводять на приймання підтримувальних доз пероральних антикоагулянтів для попередження повторних епізодів ВТЕ. Препаратами вибору на цьому етапі є прямі оральні антикоагулянти (апіксабан, ривароксабан, дабігатран, едоксабан) (клас I, рівень A). У разі застосування АВК рекомендовано паралельну АКТ за допомогою парентеральних препаратів до досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0-3,0 (клас I, рівень A) (Konstantinides et al., 2019).

Попри те, що варфарин ефективний для профілактики рецидивної ВТЕ, побоювання щодо кровотечі в поєднанні з незручністю лабораторного моніторингу й коригування дози ускладнюють тривале лікування. Натомість апіксабан, пероральний інгібітор фактора Ха, який призначають за простою схемою фіксованої дози, може бути варіантом розширеного лікування ВТЕ. У дослідженні AMPLIFY апіксабан продемонстрував порівнянну ефективність з еноксапарином / варфарином щодо попередження повторних ВТЕ, із достовірним зниженням ризику великих кровотеч на 69% (Agnelli et al., 2013, 2014).

Пацієнтам, причиною первинної ТЕЛА у яких був великий тимчасовий або оборотний фактор (оперативне втручання із загальною анестезією > 30 хв, ліжковий режим у лікарні тривалістю ≥ 3 днів або травма з переломами), АКТ може бути відмінено після обов'язкових 3 міс. лікування (Konstantinides et al., 2019). Усі інші категорії хворих (приблизно 50%) потребують призначення АКТ невизначено довго з періодичним (раз на 3-4 місяці або за зміни клінічного стану) переоцінюванням тромботичних і геморагічних ризиків та вирішенням питання щодо доцільності такої терапії. Частина хворих (повторні ВТЕ без дії великого тимчасового чинника ризику, наявність спадкових тромбофілій тощо) потребують тривалого

(майже пожиттєвого) призначення АКТ. У таких пацієнтів на перший план виходить питання щодо безпечності терапії та зменшення ризику кровотеч. Зокрема, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні AMPLIFY-EXT (n=2482) порівнювали дві дози апіксабану (2,5 і 5 мг двічі на добу) з плацебо в пацієнтів із ВТЕ, які пройшли 6-12-місячну АКТ та мали клінічну рівновагу щодо продовження або припинення цього лікування. Досліджувані препарати застосовували впродовж 12 міс. Частота великих кровотеч становила 0,5% у групі плацебо, 0,2% – у групі апіксабану (2,5 мг) і 0,1% – у групі апіксабану (5 мг). Частота клінічно значущих невеликих кровотеч становила 2,3% у групі застосування плацебо, 3,0% – у групі апіксабану (2,5 мг) і 4,2% – у групі апіксабану (5 мг). Імовірність смерті від будь-якої причини становила 1,7% у групі плацебо порівняно з 0,8% у групі апіксабану (2,5 мг) і 0,5% у групі апіксабану (5 мг). Застосування апіксабану (Еліквіс) було ефективним у всіх підгрупах пацієнтів: різного віку (зокрема, у підгрупі ≥ 75 років), із тим або іншим ступенем ниркової недостатності, у жінок і чоловіків із різними індексними подіями (ТЕЛА з ТГВ або без нього, або тільки ТГВ), із різною тяжкістю ТЕЛА, локалізацією ТГВ, масою тіла та активним раком. В обох дозах лікування апіксабаном асоціювалося зі значним зниженням частоти рецидиву ВТЕ: 1,7% для апіксабану (як 2,5 мг, так і 5 мг) проти 8,8% для плацебо (p<0,001). Отже, після 6 міс. АКТ для продовження вторинної профілактики ВТЕ можна застосовувати знижену дозу апіксабану (2,5 мг двічі на добу).

Як зауважив Ярослав Михайлович, пацієнти з раком мають у 4-7 разів вищий ризик ВТЕ, яка разом із тромботичними ускладненнями є другою за частотою причиною смерті онкологічних хворих. Рак-асоційований (РАТ) тромбоз найчастіше виникає протягом перших 36 міс. після діагностування раку, але може виникнути будь-коли, при цьому ХТ може збільшити ризик ВТЕ у 26 разів (Connolly et al., 2013).

Упродовж тривалого часу НМГ використовували для лікування та вторинної профілактики РАТ, але у сучасних рекомендаціях пріоритети терапії зсуваються в бік використання ПОАК (Luman et al., 2021). Причиною є закінчення низки багатоцентрових досліджень, які довели ефективність і безпечність такого підходу в цієї категорії хворих. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні CARAVAGGIO у пацієнтів із РАТ порівнювали ефективність і безпечність апіксабану (10 мг двічі на добу протягом 7 днів, потім 5 мг двічі на добу) проти далтепарину (200 МО/кг раз на добу 1 місяць, потім 150 МО/кг раз на добу). Рецидиви ВТЕ протягом 6 міс. спостереження (первинна кінцева точка) спостерігали у 5,6% із групи апіксабану та 7,9% пацієнтів із групи далтепарину (ВР 0,63; 95% ДІ 0,37-1,07), при цьому великі кровотечі виникали у 3,8% із групи апіксабану та 4,0% пацієнтів із групи далтепарину (ВР 0,82; 95% ДІ 0,40-1,69). Отже, пероральне приймання апіксабану не поступалося підшкірному застосуванню далтепарину в лікуванні РАТ без підвищення ризику великої кровотечі (Agnelli et al., 2020).

Шкали ризику та антитромботична терапія у пацієнтів із фібриляцією передсердь



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор Олег Йосипович Жарінов.

Висока смертність і захворюваність, пов'язані з фібриляцією передсердь (ФП), становлять значний тягар для пацієнтів і системи охорони здоров'я. Хоча лікування ФП раніше зосереджувалося на зменшенні рецидивів, згодом ситуація змінилася на користь контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Останнім часом більшу увагу приділяють зменшенню несприятливих серцево-судинних подій завдяки контролю серцевого ритму, а саме використання безпечних та ефективних методів терапії (антиаритмічних препаратів і/або абляції ФП). Власне, отримані докази підтверджують важливість саме раннього контролю серцевого ритму в пацієнтів із ФП, яка не стала довгостроковою, але сучасна клінічна практика та рекомендації ще не повністю відображають такі зміни.

Як відомо, ранній контроль ритму може ефективно зменшити необоротне ремодельовання передсердь і запобігти смертельним випадкам, пов'язаним із ФП, серцевій недостатності та інсультам у пацієнтів із високим ризиком. Контроль ритму допомагає зупинити прогресування та врятувати пацієнтів від років симптоматичної ФП, отже, його слід пропонувати ширше (Camm et al., 2022).

Під час своєї доповіді Олег Жарінов акцентував увагу на важливості антитромботичної профілактики та антикоагуляції у пацієнтів із ФП. До того як буде розглянуто алгоритми контролю ритму та ЧСС, потрібно прийняти

рішення про відповідну антикоагуляцію за будь-якої форми ФП. Нині для оцінювання потреби в АКТ використовують шкалу CHA2DS2-VASc. За останніми рекомендаціями ESC (2020), слід розглянути призначення ПОАК усім пацієнтам з оцінкою за CHA2DS2-VASc ≥ 1 у чоловіків та ≥ 2 у жінок (клас IIa).

При цьому слід звернути увагу на чинники ризику кровотеч, які можна модифікувати, та розрахувати ризик кровотеч за шкалою HAS-BLED. Зокрема, у пацієнтів із HAS-BLED ≥ 3 слід скоригувати чинники ризику кровотеч, які можна модифікувати, та запланувати регулярне динамічне спостереження. Високий ризик кровотеч не має бути підставою для непризначення АКТ. У разі кількості балів CHA2DS2-VASc ≥ 2 у чоловіків і ≥ 3 у жінок ПОАК рекомендовано як антитромботичні засоби першої лінії (клас I) (ESC, 2020).

Доповідач зауважив, що за CHA2DS2-VASc=1 не всі чинники цієї шкали мають однаково вагу, що обов'язково потрібно брати до уваги під час прийняття клінічних рішень (Chao et al., 2015).

На думку європейських експертів, найвагомими показниками є вік > 65 років і наявність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Також саме ФП (а не трепотіння передсердь (ТП)) є переконливим чинником для призначення антикоагулянтів у пацієнтів з 1 балом за шкалою CHA2DS2-VASc. Зокрема, АКТ показана у разі ТП із супутньою ФП (клас I, рівень B). У пацієнтів із ТП без ФП слід розглядати потребу в АКТ, але поріг для її початку не визначений (клас IIa, рівень C) (ESC SVT, 2019).

Також АКТ рекомендована пацієнтам, які мають 0 балів за шкалою CHA2DS2-VASc, якщо наявна персистентна ФП, планується кардіоверсія, катетерна абляція.

Згідно з даними ретроспективного дослідження за участю 16 274 пацієнтів Данії, виписаних із лікарні після першої кардіоверсії постійним струмом з приводу ФП, електроімпульсна терапія без антикоагуляції асоціювалася з високим ризиком тромбоемболії у ранньому періоді після кардіоверсії (Hansen et al., 2015).

Також розглянуто результати дослідження EMANATE, у якому порівнювали апіксабан із гепарином / АВК у пацієнтів із ФП, яким заплановано кардіоверсію (Ezekowitz et al., 2018). Було рандомізовано 1500 пацієнтів. Доза апіксабану становила 5 мг двічі на добу та зменшена до 2,5 мг двічі на добу в тих, хто мав дві з таких ознак: вік ≥ 80 років, вага ≤ 60 кг або рівень креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л. Для прискорення кардіоверсії, на розсуд дослідника, дозволено візуалізацію і/або навантажувальну дозу 10 мг (зі зниженням до 5 мг). Кінцевими точками ефективності були інсульт, системна емболія і смерть. Сильна кровотеча та клінічно значуща невелика кровотеча – кінцеві точки безпеки. Як зазначають дослідники, частота інсультів, системних емболій, смертельних випадків і кровотеч була низькою як у групі апіксабану, так і в групі пацієнтів, які отримували лікування гепарином / АВК. Зокрема, у групі застосування апіксабану не зафіксовано жодного випадку інсульту.

У проспективному відкритому сліпому багатоцентровому дослідженні порівнювали безперервне застосування апіксабану (5 мг двічі на добу) з АВК (МНВ 2-3) у пацієнтів із ризиком інсульту, які проходять абляцію ФП (Kirchhof et al., 2018).

Підтверджено, що безперервне застосування апіксабану є безпечним та ефективним у пацієнтів, яким виконується абляція ФП, щодо кровотечі, інсульту та когнітивних функцій. У пацієнтів із ФП, для яких терапія АВК була непринятною, апіксабан знижував ризик інсульту або системної емболії без істотного підвищення ризику великої кровотечі або внутрішньочерепного крововиливу (Connolly et al., 2011).

Загалом шкала оцінювання ризику кровотеч HAS-BLED має значення щодо динаміки – для контролю модифікації чинників ризику кровотеч; під час вибору антиагрегантної терапії в разі поєднання з антикоагулянтами (наприклад, ФП+стент) та визначенні її тривалості; в окремих випадках – для визначення дозування антикоагулянтів, а також за наявності сумнівів щодо антикоагулянтної терапії у пацієнтів з 1 балом за шкалою CHA2DS2-VASc. Але в жодному разі цю шкалу не використовують під час визначення показань для призначення ПОАК.

Підсумовуючи, Олег Йосипович зауважив, що застосування апіксабану має чільне місце в пацієнтів старших вікових груп з коморбідними захворюваннями через надзвичайно переконливі доказову базу. Як відомо, ризик кровотеч у цій популяції асоціюється з високим ризиком тромботичних ускладнень. За даними великих рандомізованих клінічних досліджень та у клінічній практиці, лікування апіксабаном не збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Підготувала **Олександра Демецька**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»
PP-ELI-UKR-0245

