

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо профілактики ІНСУЛЬТУ / СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ порівняно з варфарином¹

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо зниження РИЗИКУ ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ порівняно з варфарином¹

ЕЛІКВІС® поєднує обидві переваги

Обери ЕЛІКВІС® – інгібітор Ха фактора, що продемонстрував краще зниження ризику інсульту / системної емболії із значно нижчим ризиком великих кровотеч порівняно із варфарином.¹

ЕЛІКВІС® (апіксабан): прями інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як раніше перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

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.

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток по 2,5 мг, у блістері, по 2 блістери або по 5 мг по 6 блістерів у паці з картону.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. Таблетки по 2,5 та 5 мг: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких спостерігаються один або більше факторів ризику, таких як наявність в анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік ≥ 75 років, гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування та профілактика рецидивів тромбозу глибоких вен та легеневої емболії у дорослих. Протипоказання. Печерливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, під час їди або незалежно від прийому їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Першу дозу слід прийняти через 12-24 год 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 добу. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на добу протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на добу. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики тромбозу глибоких вен та легеневої емболії дозу 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 препарату Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постеміраційної анемії. Особливості застосування. Дані про застосування апіксабану вагітними жінками немає. На сьогодні невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпеку застосування препарату Еліквіс у дітей віком до 18 років не встановлено. 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 добу. Відомого антитоту до препарату не існує. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане. Застосування одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі. Слід бути обережними при паралельному використанні препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, призначати пацієнтам при системному лікуванні потужними інгібіторами одночасно СYP3A4 та P-глі або інгібіторами протеази ВП. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-глі може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. Фармакологічні властивості. Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоелективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначеним для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромбу. Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014, 1.10.2015.

Персоналізація антикоагулянтної терапії: що можна пропонувати «сложным» пацієнтам?

По матеріалах XVII Національного конгресса кардіологів України (21-23 сентября, г. Київ)

Пероральна антикоагулянтна терапія є обов'язковою частиною стратегії лікування пацієнтів з фібрилляцією предсердий (ФП) і направлена на запобігання кардіоемболічним інсультам і другим системним тромбоемболіям. Нові оральні антикоагулянти (НОАК) продемонстрували неоспоримі переваги над антагоністами вітаміна К (АВК) в контрольованих дослідженнях. Однак успіх терапії в рутинній практиці залежить від дотримання принципів раціонального вибору і застосування НОАК з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів.

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма и проводимости сердца НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев рассмотрел такие аспекты выбора антикоагулянтной терапии, как возраст и нарушение функции почек. По данным международных обсервационных исследований и регистров, в популяции лиц с ФП преобладают пожилые пациенты. У них не только больше сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к тромбозам, но и выше риск развития кровотечений по сравнению с пациентами более молодого возраста. Увеличение риска кровотечений происходит не в последнюю очередь из-за возрастных изменений органов и систем, влияющих на фармакокинетику препаратов. Для многих врачей именно пожилой возраст становится сдерживающим фактором при назначении оральных антикоагулянтов.

Вместе с тем во все клинические исследования НОАК были включены пациенты 70 лет и старше. И все изучавшиеся НОАК – дабигатран, ривароксабан, эдоксабан и апиксабан – обеспечивали меньшую частоту инсультов и кровотечений по сравнению с варфарином. При этом в старших возрастных подгруппах с наличием сопутствующих заболеваний наблюдались более высокая абсолютная частота инсультов и смертность.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет составляли около 70% выборки в исследованиях апиксабана ARISTOTLE и AVERROES. В исследовании ARISTOTLE, кроме того, включили 13% пациентов старше 80 лет. В указанной подгруппе отмечалось на 19% меньше инсультов, на 34% меньше больших кровотечений и на 64% меньше внутривенных кровоизлияний при лечении апиксабаном по сравнению с группой варфарина (S. Halvorsen et al., 2014). Эти данные продемонстрировали, что апиксабан является эффективным и безопасным препаратом для профилактики инсульта при ФП у пациентов разных возрастных групп.

Следующий важный аспект персонализации антикоагулянтной терапии – нарушение функции почек. По данным европейских регистров, от 34 до 40% пациентов с ФП имеют расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин (J. Kooiman et al., 2011; K.M. Jonsson et al., 2011).

Прогностическое значение этого фактора риска в реальной практике демонстрирует датский регистр пациентов с неклапанной ФП, который ведется с 1997 г. Согласно данным этого регистра хроническая болезнь почек (ХБП) I-III стадии у пациентов с ФП повышала риск инсульта и системной эмболии в 1,49 раза, а ХБП, требующая гемодиализа, – в 1,83 раза. Риск кровотечений повышался в 2,24 и 2,7 раза, а общая смертность – в 2,37 и 3,35 раза соответственно (J.V. Olesen et al., 2012).

Анализ результатов исследования ARISTOTLE в зависимости от рСКФ показал, что нарушение функции почек ассоциировалось с увеличенной частотой сердечно-сосудистых событий и кровотечений. По сравнению с варфарином терапия апиксабаном способствовала уменьшению частоты инсультов, больших кровотечений и смертности независимо от значений СКФ и применявшихся методов ее определения (S.H. Hohnloser et al., 2012).

В вышеупомянутом субанализе в зависимости от возраста исследования ARISTOTLE (S. Halvorsen et al., 2014) результаты лечения в подгруппах пациентов ≥ 75 лет дополнительно анализировались для разных значений рСКФ. Анализ показал сохранение достоверных преимуществ апиксабана перед варфарином вне зависимости от СКФ у больных пожилого возраста.

Кроме того, недавно были опубликованы результаты продолженного наблюдения участников исследования ARISTOTLE. У 93% пациентов (n=16869) были проведены серийные измерения креатинина для оценки дальнейшего снижения функции почек и влияния терапии на этот процесс. Медиана наблюдения составила 1,8 года. Ухудшение функции почек, которое определялось как годовое снижение рСКФ $> 20\%$, наблюдалось быстрее у лиц пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность, диабет или сосудистые заболевания. Ухудшение функции почек ассоциировалось с повышенным риском последующего инсульта или системной эмболии и обширного кровотечения. Лечение апиксабаном в сравнении с варфарином

не оказывало влияния на функцию почек. Преимущества в эффективности и безопасности апиксабана в сравнении с варфарином сохранялись среди пациентов с нормальной, сниженной и ухудшающейся функцией почек (Z. Hijazi, S.H. Hohnloser et al., 2016).

В ходе исследований III фазы НОАК при ФП изучалась коррекция дозы для пациентов с нарушенной функцией почек и другими факторами, увеличивающими риски кровотечений. На основании результатов исследования ARISTOTLE рекомендована доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки, при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин или если присутствуют два из трех критериев: креатинин плазмы $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л), возраст пациента ≥ 80 лет или масса тела ≤ 60 кг. Эти критерии легко запомнить как правило ABC: Age, Body mass, Creatinine. Во всех остальных случаях доза апиксабана для пациентов с ФП должна составлять 5 мг 2 раза в сутки. При клиренсе креатинина < 15 мл/мин апиксабан не назначается.

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (P. Kirchhof et al., 2016) определение уровня креатинина плазмы или клиренса креатинина рекомендовано всем пациентам с ФП для выявления заболевания почек и коррекции дозирования препаратов (класс рекомендации I, уровень доказательности A).

У всех пациентов, которые принимают оральные антикоагулянты, следует как минимум ежегодно оценивать функцию почек для определения ХБП (класс рекомендации IIa, уровень доказательности C).

Европейская ассоциация сердечного ритма в 2015 г. выпустила рекомендации по применению оральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП, в которых указано, что наблюдение за параметрами антикоагуляции на фоне приема НОАК не требуется. Рекомендуются следующие повторные обследования при длительном приеме НОАК:

- ежегодно проверять уровень гемоглобина, функцию почек и печени;
- у пациента > 75 -80 лет или у ослабленного пациента функцию почек контролировать каждые 6 мес;
- при исходном клиренсе креатинина ≤ 60 мл/мин интервал повторной проверки в месяцах рассчитывать по формуле: CrCl/10.

Ведущий научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин обратил внимание слушателей на недостаточную приверженность пациентов



к терапии оральными антикоагулянтами. Эта проблема впервые стала очевидной, когда золотым стандартом профилактики инсульта у пациентов с ФП были АВК. Международный регистр GARFIELD, а также другие проспективные обсервационные исследования, отражающие реальную практику лечения впервые диагностированной неклапанной ФП, показывают, что 38% пациентов с показаниями к назначению АВК не начинают антикоагулянтную терапию (A.K. Kakkar et al., 2013), 36% пропускают прием $> 20\%$ своих доз, а 4% принимают $> 10\%$ дополнительных доз (S.E. Kimmel et al., 2007).

Нарушения врачебных назначений могут быть различными. Например, пациент забывает прием лекарства на ночь или устраивает себе «лекарственные каникулы», надолго прекращая лечение. Необходимое терапевтическое воздействие не достигается, и это создает у врача впечатление, что препарат «не работает». В результате врачи неохотно назначают варфарин даже пациентам с высоким риском развития инсульта. По данным проспективного регистра, 43–61% пациентов с ФП, уже перенесших инсульты, вообще не принимали антикоагулянты, и только 10–15% из тех, кто получал варфарин, находились в терапевтическом диапазоне международного нормированного отношения 2,0–3,0 (D.J. Gladstone et al., 2009).

НОАК преодолели многие из недостатков АВК, однако соблюдение режима терапии НОАК также может быть неоптимальным из-за того, что не требуется регулярный мониторинг свертываемости крови и пациенты надолго ускользают из-под наблюдения врача. В связи с этим возникает закономерный вопрос: насколько опасен пропуск дозы или прием лишних доз НОАК? В предрегистральных исследованиях было показано, что стабильность

антикоагулянтного эффекта зависит не только от биодоступности и путей выведения препарата, но и от режима приема. Обычно режим приема препарата один раз в сутки преподносится как лучший в плане обеспечения приверженности к терапии. Однако в ходе исследований II фазы апиксабана было установлено, что режим приема данного препарата дважды в сутки является предпочтительным, так как «прощает» больше пропусков дозы апиксабана, чем однократный. Исходя из параметров фармакокинетики апиксабана (период полувыведения 12 ч и время достижения максимальной концентрации в плазме крови 3 ч), двукратный режим приема обеспечивает устойчивость терапевтического эффекта при пропусках дозы или приеме лишней дозы (рис. 1, 2). На практике это означает, что если пациент принимает одну лишнюю дозу апиксабана, то концентрация препарата в крови не достигает опасного уровня и нет риска получить кровотечение, а одна пропущенная доза не увеличивает риск развития инсульта.

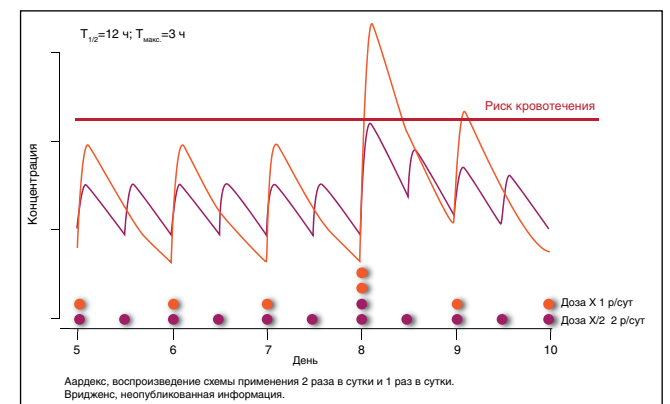


Рис. 1. Последствия приема лишней дозы апиксабана в режиме два раза в сутки по сравнению с режимом один раз в сутки

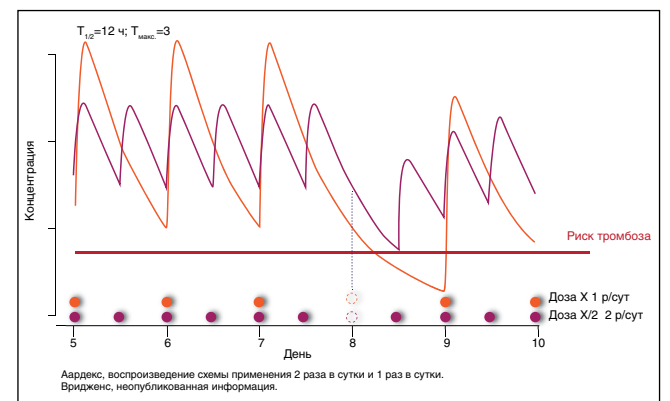


Рис. 2. Последствия пропуска одной дозы апиксабана в режиме два раза в сутки по сравнению с режимом один раз в сутки

В связи с актуальностью проблемы низкой приверженности начато исследование AEGEAN по оценке эффективности образовательного и методологического сопровождения для соблюдения режима применения апиксабана (Эликвис) пациентами с ФП. В исследование включили более 1000 пациентов из восьми европейских стран. В ходе первого этапа исследования приверженность к терапии сравнивали через 24 нед в группе обычного ведения пациентов и в группе, где применяли различные способы напоминания и контроля: памятки пациента, оповещение с помощью SMS-сообщений о необходимости принять очередную дозу, посредством приложений для смартфонов или специальных брелков.

Первая часть этого исследования продемонстрировала высокий уровень приверженности к терапии (88%) в первые 6 мес приема Эликвиса два раза в сутки. Дополнительные преимущества активного сопровождения с целью улучшения приверженности к терапии не подтвердились. Долгосрочная приверженность к терапии, а также значение образовательной программы за 6 мес будут дополнительно оценены во второй части исследования.

Таким образом, у пациентов с недостаточной приверженностью к терапии режим приема одного и того же НОАК дважды в сутки может обеспечивать более устойчивую фармакокинетику и, соответственно, более постоянный профилактический эффект по сравнению с дозированием один раз в сутки, что доказано, в частности, для апиксабана.

Апиксабан (Эликвис) является единственным НОАК, который изучается в продолжающемся проспективном исследовании, посвященном оценке влияния непрерывного обучения пациентов на приверженность к терапии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья напечатана при поддержке представительства «Файзер Эйч.Си.Пи.Корпорейшн» в Украине.

Список литературы находится в редакции.

WUKAPI0316029