

Тромбоемболія легеневої артерії: вирок для пацієнта чи виклик для сучасної медицини?

Проблема тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) не втрачає своєї актуальності у зв'язку з високою частотою летальних випадків як серед пацієнтів хірургічного, так і терапевтичного профілю. З одного боку, це зумовлено труднощами діагностики ТЕЛА та тяжкістю стану таких хворих, з іншого – лікарі різного фаху часто недооцінюють фактори ризику виникнення тромбоемболій у своїх пацієнтів, що призводить до фатальних наслідків. Про основні шляхи розв'язання цієї проблеми розповів член-кореспондент НАМН України, член правління Європейського товариства кардіологів (ESC), керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко.



О.М. Пархоменко

? Олександр Миколайовичу, яка епідеміологічна ситуація з ТЕЛА у світі та в Україні зокрема?

Епідеміологію ТЕЛА прослідкувати дуже важко, адже тільки 7% хворих, яким встановлено такий діагноз, лікуються у стаціонарі. Дуже часто (34% випадків) проявом ТЕЛА є раптова серцева смерть. Якщо в деяких країнах світу наявні статистичні дані щодо поширеності ТЕЛА, то в Україні подібна статистика відсутня. Відомо, що у США від ТЕЛА щорічно помирають 500 тис., а в Європі – 600-700 тис. осіб. Відповідно до даних світової статистики щодо захворюваності ТЕЛА, орієнтовно в Україні таких випадків принаймні 100 тис. щорічно.

? На чому лікарям слід акцентувати увагу в щоденній практиці, аби сприяти зменшенню летальності від ТЕЛА?

Проблема тромбоемболій – це не тільки сфера відповідальності реаніматологів та лікарів екстреної медичної допомоги. Найефективнішим заходом, що впливає на зниження летальності від ТЕЛА, є її профілактика. З цієї метою лікар будь-якої спеціальності повинен вміти оцінити ймовірність виникнення тромбоемболій у своїх пацієнтів і за потреби попередити їхній розвиток за допомогою анти-тромботичної терапії. Доведено, що таке профілактичне лікування знижує ризик розвитку венозних тромбоемболій (ВТЕ) від 40 до 60%.

Ще 170 років назад німецький науковець Рудольф Вірхов описав три ключові фактори тромбоутворення: сповільнення кровотоку, пошкодження ендотелію судин та підвищення коагуляційних властивостей крові. Саме погіршення ендотеліальної функції та сповільнення кровотоку відіграють важливу роль у розвитку ВТЕ. При цьому гостра ТЕЛА є найсерйознішим наслідком ВТЕ. За даними Фрамінгемського дослідження, ТЕЛА становить 15,6% від усієї внутрішньогоспітальної летальності. Своєю чергою частка хворих хірургічного профілю складає 18%, а терапевтичного – 82% (Мельник та співавт., 2003).

? Яким чином у сучасних умовах можна оцінити ризик виникнення ВТЕ?

На сьогодні відомо багато інструментів, які дозволяють об'єктивно проаналізувати ризик розвитку ВТЕ. Так, найпоширенішими шкалами для оцінки клінічної вірогідності ТЕЛА у загальній популяції є каналська (Wells et al., 2000) та женецька (Le Gal et al., 2006), які передбачають аналіз скарг, даних фізикального обстеження та факторів ризику ВТЕ.

Для оцінки ризику ВТЕ у госпіталізованих пацієнтів терапевтичного профілю використовують шкалу PADUA, де сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик розвитку ВТЕ (CHEST, 2012; SIGN, 2010, 2014). При цьому обмежена рухливість оцінюється у 3 бали. Слід відмітити, що рухливість вважається обмеженою за умови дотримання хворим ліжкового режиму протягом ≥ 3 діб із можливістю відвідувати туалет (Kohn et al., 2012). Пацієнти, які лікуються у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, окрім загальних факторів ризику ВТЕ, мають ще й додаткові специфічні, як-то сепсис, механічна вентиляція легень, медикаментозна седация, центральний венозний катетер, дихальна або серцева недостатність, термінальна стадія ниркової недостатності (Minet et al., 2015).

У хірургічних хворих найзручнішою для визначення ризику ВТЕ є шкала Саргіні. Залежно від набраної кількості балів та виду хірургічного втручання, пацієнтів розподіляють на групи низького, помірного, високого і дуже високого ризику. Вірогідність наявності ТГВ у цих групах складає <10 , $10-20$, $20-40$, $40-80\%$ відповідно.

? У більшості випадків джерелом ТЕЛА є ТГВ нижніх кінцівок, то чи доцільно застосовувати ультразвукографію судин нижніх кінцівок як скринінговий метод?

Теоретично – так, але практично – ні, оскільки «свіжий» тромб за УЗД погано візуалізується. Інформативним у такому разі є компресійне УЗД вен нижніх кінцівок, що дозволяє оцінити кровоток у судинах. Чутливість цього методу становить 90%, а специфічність – 95% в осіб із симптомним ТГВ. Виявлення тромбів у проксимальних венах нижніх кінцівок є достатнім критерієм для призначення антикоагулянтної терапії (АКТ) без додаткових методів обстеження.

? Пане Олександр, які ж клінічні симптоми дозволяють запідозрити наявність ТЕЛА?

ТЕЛА – це хвороба-«хамелеон», оскільки для даної патології патогномонічних клінічних ознак не існує. Клінічна картина неспецифічна та дуже варіабельна. Так, ТЕЛА нерідко маніфестує втраченою свідомістю, появою задишки, кровохарканням, болем у грудній клітці тощо. При фізикальному огляді можна спостерігати блідість або дифузний ціаноз шкірних покривів, набухання шийних вен, тахікардію (ЧСС >100 уд./хв), гіпотензію (АТ <100 мм рт. ст. понад 15 хв), зниження сатурації ($SpO_2 <95\%$). Слід зауважити, що ТЕЛА може мати безсимптомний перебіг і бути випадково виявленою під час діагностичного обстеження із приводу іншого захворювання або автонсії (Konstantinides et al., 2014). Тому кожний лікар має пам'ятати про можливість виникнення ТЕЛА, знати фактори ризику, вміти оцінити клінічну вірогідність розвитку ТЕЛА і за потреби своєчасно призначити анти-тромботичну терапію з лікувальною або профілактичною метою.

На жаль, як показує досвід, у реальній практиці лікарі майже не користуються описаними вище шкалами для оцінки ризику ВТЕ і ТЕЛА, що зумовлює певний дисонанс із призначенням антикоагулянтів. Так, декілька років тому в межах проекту «Територія безпеки» проводили анкетування лікарів із різних міст України. Результати цього опитування показали, що профілактичну АКТ отримують тільки половина пацієнтів, які її потребують.

? В яких випадках слід розпочинати тромбпрофілактику антикоагулянтами?

АКТ у профілактичних дозах рекомендована пацієнтам із високим ризиком ВТЕ (≥ 4 балів за шкалою PADUA та ≥ 5 балів за шкалою Саргіні). З цієї метою можна застосовувати низькі дози нефракціонованого гепарину (НФГ), низькомолекулярний гепарин (НМГ) або фондапаринукс (клас рекомендацій I, B; CHEST, 2012). Нові оральні антикоагулянти (НОАК) для профілактики ВТЕ здебільшого не призначають. Виняток – ривароксабан, який використовують у травматології та ортопедії. В Україні, на жаль, поки що немає антикоагулянту в таблетованій та парентеральній формах. Хоча у США такий препарат уже є. Це бетриксабан, що зареєстрований Управлінням із нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) і має доказову базу.

? Які основні підходи в лікувальній тактиці щодо ТЕЛА, яка вже розвинулася?

Якщо у хворого є підозра на ТЕЛА, то АКТ розпочинають негайно, до отримання результатів діагностичних тестів, щоб попередити рецидив тромбоемболії. Парентеральні антикоагулянти (НФГ, НМГ або фондапаринукс) комбінують із пероральним прийманням антагоністів вітаміну К (варфарин). При цьому парентеральну АКТ застосовують перші 5-10 днів до досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у межах 2,0-3,0 протягом двох днів поспіль. Призначення таких НОАК, як ривароксабан і апіксабан можливе відразу без попереднього використання гепаринів, при встановленні діагнозу ТЕЛА, тоді як перед лікуванням дабігратаном необхідно застосовувати гепарини.

Необхідно враховувати, що на тлі гепаринотерапії можливий розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії. Її поширеність становить приблизно 3% при застосуванні НФГ та 1% – НМГ. Проте пацієнтам із можливістю проведення первинної реперфузії та особам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) або серйозним ожирінням рекомендовано призначити НФГ.

Пацієнтам високого ризику із ТЕЛА, що супроводжується кардіогенним шоком та/або артеріальною гіпотензією, показана тромболітична терапія. Найкращий результат спостерігається у тих хворих, яким реперфузію було здійснено в перші 48 годин після виникнення ТЕЛА.

? Яке місце займає фондапаринукс серед інших антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці ВТЕ й ТЕЛА?

Фондапаринукс – селективний інгібітор Ха-фактора, який довіє свою ефективність та безпеку в багатьох клінічних випробуваннях. Так, у рандомізованому багатоцентровому клінічному дослідженні MATISSE-DVT порівнювали дію фондапаринуксу та еноксапарину в пацієнтів із симптомами гострого ТГВ протягом госпітального періоду (7-14 днів). Після відміни парентеральних антикоагулянтів хворі отримували варфарин упродовж трьох місяців.

Фондапаринукс вводили підшкірно 1 раз на добу в дозі, що визначали за вагою хворого: 5 мг – при масі тіла до 50 кг; 7,5 мг – від 50 до 100 кг і 10 мг – понад 100 кг. Еноксапарин застосовували підшкірно двічі на добу по 1 мг/кг. Як наслідок, частота клінічно виражених тромбозів і ТЕЛА через три місяці при лікуванні фондапаринуксом становила 3,9%, еноксапарином – 4,1%. В обох групах тромбоцитопенія виникала дуже рідко, а антитіла до тромбоцитів не були виявлені взагалі. При цьому кількість кровотеч була меншою на тлі застосування фондапаринуксу (Buller et al., 2004).

В іншому міжнародному клінічному дослідженні MATISSE-PE, в якому брали участь пацієнти з гострою ТЕЛА, порівнювали ефективність фондапаринуксу та НФГ. Парентеральні антикоагулянти використовували протягом семи діб із наступним переходом на пероральне приймання варфарину. Частота рецидивів венозних тромбозів та ТЕЛА через три місяці у групі фондапаринуксу складала 3,8%, НФГ – 5% (N Engl J Med, 2003). Фактично ці два дослідження стали основою для включення фондапаринуксу в рекомендації з тромбпрофілактики та лікування ТЕЛА. В оновлених рекомендаціях ESC (2019) фондапаринукс має рівень рекомендацій I, A.

Також фондапаринукс підтвердив свою ефективність у профілактиці ВТЕ в терапевтичних пацієнтів у рандомізованому міжнародному клінічному дослідженні ARTEMIS. Хворі отримували фондапаринукс підшкірно в дозі 2,5 мг протягом 6-15 діб. Як наслідок, було доведено зниження ризику клінічно значимих ВТЕ на тлі лікування фондапаринуксом майже вдвічі порівняно із плацебо (Cohen et al., 2006).

Слід відмітити, що застосування фондапаринуксу не потребує регулярного лабораторного контролю, не викликає розвитку аутоімунної тромбоцитопенії та характеризується хорошою біодоступністю при підшкірному введенні.

? Чи існують обмеження в застосуванні АКТ у пацієнтів із хронічною хворобою нирок?

Зрозуміло, що хворі зі зниженою функцією нирок часто потребують перегляду дози будь-якого препарату або навіть його відміни за умови адекватної оцінки співвідношення користь/ризик. З-поміж антикоагулянтів не рекомендований дабігратан, оскільки він переважно виводиться нирками. Допускається застосування ривароксабану, але дозу слід зменшити. Також пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) протипоказане підшкірне введення фондапаринуксу, що зумовлено його здатністю до накопичення та, відповідно, підвищенням ризику кровотеч. В осіб із нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв) спостерігається збільшення концентрації фондапаринуксу в крові, тому дозу треба зменшити.

? Професоре, розкажіть, будь ласка, якою має бути тривалість АКТ під час профілактики ВТЕ та лікування ТЕЛА?

Питання тривалості лікування антикоагулянтами дуже складне, до кінця не вивчене і потребує індивідуального підходу. Мінімальний термін проведення АКТ при ТЕЛА – три місяці, хоча в більшості випадків питання щодо припинення АКТ вирішується індивідуально. Особливо високий ризик рецидиву тромбоемболії спостерігається протягом 1-го місяця після клінічної маніфестації ТЕЛА. Доведено, що найбільшу вірогідність рецидиву після відміни антикоагулянтів мають пацієнти з ідіопатичними та повторними ВТЕ, а також особи зі зловиясними новоутвореннями (Heit et al., 2008).

? Як оцінювати геморагічний ризик під час застосування антикоагулянтів?

На сьогодні є дві методики, які дозволяють виділити хворих високого геморагічного ризику на тлі тривалої АКТ. Так, шкала RIETE визначає ризик фатальних кровотеч, а VTE-BLEED – великих кровотеч. Обидва інструменти не є специфічними для пацієнтів, яким планується проведення тромболізу, але дозволяють серед усіх осіб із ТЕЛА виділити категорії хворих із дуже високим ризиком геморагічних ускладнень. Такі фактори ризику, як активне зловиясне новоутворення, анемія, кровотеча в анамнезі, вік від 75 років та ниркова дисфункція є спільними для обох клінічних шкал.

? Як можна знизити ризик кровотеч в осіб із виразковою хворобою шлунка або дванадцятипалої кишки на тлі АКТ?

Безумовно, виразкова хвороба асоційована зі значною вірогідністю кровотеч при прийманні будь-якого антикоагулянту. Відомо, що НОАК суттєво підвищують геморагічний ризик за рахунок кровотеч із шлунка (60-70% випадків). Застосування препаратів цієї групи не рекомендоване у хворих із високим ризиком кровотеч, зокрема пацієнтів із раком шлунка або кишечника, активною дуоденальною виразкою, гастритом, езофагітом або колітом. Крім того, таким пацієнтам обов'язково необхідне призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП). Доведено, що ІПП 3-го покоління (пантопрозол, рабепразол) зменшують ризик шлунково-кишкових кровотеч і не впливають на клінічну ефективність АКТ.

? Олександр Миколайовичу, чи можна в майбутньому очікувати появи у практичній лікарській діяльності антикоагулянтів із мінімальним ризиком геморагічних ускладнень?

Я вважаю, що такі препарати увійдуть до щоденної лікарської практики вже найближчі 10 років. На сьогодні проходить II фаза клінічних досліджень антикоагулянтів, які впливатимуть виключно на XI-XIII фактори згортання крові. Поява саме таких генерацій антикоагулянтів дозволить мінімізувати або взагалі усунути геморагічний ризик в осіб із коморбідними станами, а також оптимізувати контроль за системою гемостазу в пацієнтів у разі ургентних хірургічних втручань.

Підготувала Людмила Оніщук

Арикстра 7,5 мг

arixtra

Вже в Україні

Не всі ін'єкційні антикоагулянти однакові*



* Фондапаринукс – синтетичний та селективний інгібітор фактора Ха.

арикстра

фондапаринукс



Коротка інформація по препарату АРИКСТРА (фондапаринукс*) 7.5 мг Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах

Показання до застосування. Лікування гострого тромбозу глибоких вен, лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії, крім як у гемодинамічно нестабільних пацієнтів або пацієнтів, яким необхідний тромболізис або легенева емболектомія.

Спосіб застосування та дози. Рекомендованою дозою АРИКСТРА для підшкірного ведення є: 5 мг – для пацієнтів з масою тіла менше 50 кг; 7,5 мг – для пацієнтів з масою тіла 50–100 кг; 10 мг – для пацієнтів з масою тіла понад 100 кг. Ін'єкцію вводити 1 раз на добу. Тривалість лікування має становити не менше 5 днів, і припиняти його можна не раніше, ніж буде можливим переведення на адекватну терапію пероральними антикоагулянтами (значення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) від 2 до 3). Супутню терапію пероральними антикоагулянтами слід починати якомога раніше, зазвичай протягом 72 годин. Середня тривалість застосування препарату у клінічних дослідженнях становила 7 днів, клінічний досвід застосування лікарського засобу протягом більше 10 днів обмежений. АРИКСТРУ застосовувати у формі глибокої підшкірної ін'єкції, хворий має перебувати у положенні лежачи. Місцями введення повинні бути попеременно ліва та права передньобочка або ліва та права задньобочка стінки живота. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін'єкцією. Голку слід вводити на всю довжину перпендикулярно у складку шкіри, затиснену між великим і вказівним пальцями; протягом усього введення складку шкіри необхідно тримати затисненою. АРИКСТРУ застосовувати лише під контролем лікаря. Підшкірну ін'єкцію вводити так само, як і у разі застосування класичного шприца. Перед застосуванням розчин для ін'єкцій необхідно візуально контролювати щодо відсутності видимих

часток і зміни забарвлення.

Побічні реакції. Найчастіше реєстровані серйозні небажані реакції при застосуванні фондапаринуксу – це геморагічні ускладнення (у різних ділянках, включаючи рідкісні випадки внутрішньочерепної/внутрішньомозкової та ретроперитонеальної кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Безпеку фондапаринуксу оцінювали у 2517 пацієнтів, яких лікували від венозних тромбоемболій і яким застосовували фондапаринукс в середньому протягом 7 днів.

Інфекції та інвазії: поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. Кров та лімфатична система: часті: кровотеча (шлунково-кишкова кровотеча, гематурія, гематома, носова кровотеча, кровоохаркання, матково-вагінальна кровотеча, гемартроз, крововилив в око, пурпура, синці); нечасті: анемія, тромбоцитопенія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції; поодинокі: інші кровотечі (печінкова, ретроперитонеальна, внутрішньочерепна/внутрішньомозкова), тромбоцитемія. Імунна система: поодинокі: алергічні реакції (включаючи дуже рідкі випадки ангіоневротичного набряку, анафілактоїдних/анафілактичних реакцій). Метаболізм та розлади травлення: поодинокі: гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту (Npn)(2). Нервова система: нечасті: головний біль; поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, сплутаність свідомості. Серцево-судинна система: поодинокі: артеріальна гіпотензія. Дихальна система та органи грудної клітки: поодинокі: задишка, кашель. Травний тракт: нечасті: нудота, блювання. поодинокі: диспепсія, абдомінальний біль. Гепатобілярна система: нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів. Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: еритематозні висипання, свербіж. Загальні порушення та порушення у місці введення: нечасті: біль, набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани; поодинокі: біль у грудях, біль у ногах, гіперемія, набряк геніталій, відчуття припливів, реакція у місці введення, підвищена втомлюваність, втрата свідомості.

Протипоказання. Встановлена алергія до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).

Особливі вказівки. АРИКСТРУ не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважати потенційний ризик для плода. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується. Використання АРИКСТРИ для лікування дітей та підлітків заборонено.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з АРИКСТРОЮ, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем. У результаті клінічних досліджень було доведено, що сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліциловою кислотою), нестероїдними протизапальними препаратами (піроксикамом) і серцевими глікозидами (дигоксидом) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу.

Форми випуску. Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах 0,6 мл (7,5 мг);
Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче +25 °С. Не заморозувати.

Термін придатності. З роки.
Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням препарату АРИКСТРА обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Виробник: Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

Власник РП: Аспен Фарма Трейдінг Лімітед, 3016 Лейк Драйв, Сітівест Бізнес Кампус, Дублін 24, Ірландія
Торговельні марки АРИКСТРА, АСПЕН, належать або використовуються групою компаній Aspen

©2018 Група компаній Aspen або його ліцензіар. Усі права захищені.

Р.П. №УА/6804/01/02, оформлене 10.11.2017 (рішення про державну перереєстрацію лікарських засобів затверджене наказом МОЗ України від 08.11.2017 №1385)

Інформація призначена виключно для лікарів, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

Залити медичної інформації: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та залити медичної інформації за тел +380893202418

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Аспен Фарма Іреланд Лімітед»

01030 м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5.

www.aspenpharma.com

Термін дії матеріалу до 14.08.2020

