

Антитромботична терапія у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь після перенесеного гострого коронарного синдрому та/або черезшкірного коронарного втручання

Фібриляція передсердь (ФП) асоційована з підвищенням ризику смерті, інсульту й інших тромбоемболічних ускладнень, серцевої недостатності та госпіталізацій, погіршенням якості життя, зниженням переносимості фізичного навантаження і дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (Samt et al., 2010). ФП на тлі перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) є поширеною та складною клінічною ситуацією, що потребує коригування антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії (Kirchhof et al., 2016; Steffel et al., 2018). Питання оптимізації антитромботичного лікування у пацієнтів із неклапанною ФП (НКФП) та ГКС висвітлювали на XX Національному конгресі кардіологів (25-27 вересня 2019 року, м. Київ) провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії, д. мед. н. Олег Ігорович Іркін та старший науковий співробітник відділу аритмій серця, к. мед. н. Олена Миколаївна Романова (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ).

Актуальність проблеми зумовлена тим, що будь-яка ФП підвищує ризик як ішемічних подій (інфаркт, інсульт, смерть), так і кровотеч. Тромб, який формується при ФП, має певні особливості, пов'язані з локалізацією (ліве передсердя та його вушко), розміром (достатньо великий) та структурою (переважно містить значну кількість еритроцитів, що сплетені ниткою фібрину). Своєю чергою, при ГКС відбувається травма судини на місці атеросклеротичної бляшки, яка запускає зовнішній шлях стимуляції утворення тромбоцитарного тромбу, що зумовлює необхідність проведення антитромбоцитарної терапії, тоді як при еритроцитарному показанні антикоагулянти. До того ж, коли йдеться про ГКС (з/без елевачії сегмента ST), найбільш актуальним та доцільним є стентування задля відновлення прохідності судини та забезпечення нормального кровопостачання міокарда. При цьому стент – структура тромбогенна, що також вказує на необхідність застосування антитромбоцитарних препаратів.

Отже, складається ситуація, коли ФП потребує призначення антикоагулянтів, тоді як ГКС – проведення антитромбоцитарної терапії. НКФП підвищує ризик інсульту, ГКС – рецидиву інфаркту, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) – тромбозу. Відомо також, що ЧКВ, антикоагулянтна та антитромбоцитарна терапія супроводжуються значною вірогідністю кровотеч. Таким чином, тактика ведення пацієнтів із НКФП, що перенесли ЧКВ, повинна постійно балансувати між ризиком тромбозу та кровотеч (Lip et al., 2018).

Близько 30 років тому варфарин увійшов у практику лікування ФП, що привело до зниження ризику розвитку інсульту та тромбоемболічних ускладнень більш ніж на 60%. Було проведено кілька випробувань, що продемонстрували його високу ефективність у попередженні інсульту при ФП: дію препарату порівняно із плацебо вивчали у дослідженнях AFASAK I (Petersen et al., 1989-1990), BAATAF (Kistler et al., 1990), SPAF I (1991), SAFA (Connolly et al., 1991), SPINAF (Ezekowitz et al., 1992), EAFT (Koudstaal et al., 1993) із загальною кількістю 2900 пацієнтів. У зазначених випробуваннях варфарин показав достовірну ефективність, що зумовило його використання у хворих із високим кардіоемболічним ризиком. Зокрема, виникнення НКФП під час подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжувалось обов'язковим призначенням даного лікарського засобу.

Але вже 2012 р. європейські вчені висловили позицію щодо небезпеки потрійної терапії з варфарином у пацієнтів із ГКС та вимагали якомога швидше проаналізувати можливість використання нових прямих оральних антикоагулянтів (ПрОАК) при ГКС та НКФП.

Зокрема, були розглянуті питання фармакології та результати клінічних випробувань ПрОАК у профілактиці інсульту при НКФП та вторинній профілактиці після ГКС. Наголошувалося, що у третій фазі досліджень при НКФП порівняно з варфарином дабігатран етексилат у дозі 150 мг двічі на добу знижував ризик розвитку інсульту / системної емболії без збільшення кровотеч; дабігатран етексилат по 110 мг двічі на добу був схожий за ефективністю з варфарином щодо зменшення кількості кровотеч (RE-LY, 2009); апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу знижував частоту розвитку інсульту, системної емболії, смертності та зменшував кількість кровотеч (ARISTOTLE, 2012). Ривароксабан у дозі 20 мг/добу порівняно з варфарином не показав суттєвих відмінностей щодо появи великих кровотеч (ROCKET-AF, 2011).

Загалом De Caterina et al. дійшли висновку, що ПрОАК демонструють кращу ефективність, безпеку та зручність порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК) для більшості осіб із НКФП і можуть чинити позитивний ефект після ГКС. Водночас було зазначено, що існують деякі питання, які потребують належного розв'язання (De Caterina et al., 2012).

«Першою ластівкою» стало обмеження призначення варфарину та потрійної терапії, зокрема, після нашумілого дослідження WOEST, в якому застосування подвійного лікування порівняно з потрійним знижувало частоту розвитку будь-яких кровотеч. Під час потрійної терапії кровотечі починали наростати протягом перших 30 діб, що значною мірою підвищувало ризик смерті (Dewide et al., 2013).

Наступним кроком став метааналіз 15 досліджень за участю понад 7 тис. пацієнтів, в якому було чітко показано, що комбінація АВК та клопидогрелю асоціювалась зі зменшенням кількості кровотеч та частоти смерті, інфаркту, інсульту й реваскуляризації тромбозів стентів порівняно з потрійною терапією (D'Ascenzo et al., 2015). Саме з цього моменту потрійна терапія почала здавати свої позиції.

Як відомо, першими роботами, присвяченими антитромботичній терапії у хворих на НКФП, що перенесли ГКС та ЧКВ, стали пошукове дослідження PIONEER AF-PCI та підтверджувальне дослідження RE-DUAL PCI.

Дизайн PIONEER AF-PCI був певною мірою подібний до такого WOEST. У випробуванні порівнювали два антитромботичні режими, що включали нижчі дози ривароксабану, ніж рекомендовані для запобігання ризику інсульту в пацієнтів із НКФП (ривароксабан по 15 мг/добу з інгібітором P2Y₁₂ або ривароксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу з ацетилсаліциловою кислотою [АСК] та інгібітором P2Y₁₂, з переходом на ривароксабан по 15 мг/добу з АСК, коли застосування інгібітора P2Y₁₂ припиняли) та АВК із подвійною антитромбоцитарною терапією. Частота кровотеч була достовірно нижчою у разі застосування двох режимів ривароксабану, ніж АВК, а також не спостерігалось достовірного підвищення ризику ішемічних подій, інсульту або тромбозу стента (Gibson et al., 2016).

У дослідженні RE-DUAL PCI порівнювали два антитромботичні режими, що включали затверджені дози дабігатрану для профілактики інсульту й системної емболії у хворих на НКФП (150 або 110 мг двічі на добу) з інгібітором P2Y₁₂, варфарин та подвійну антитромбоцитарну терапію. Знову ж таки, показники частоти кровотеч були значно нижчими у разі застосування кожного з режимів дабігатрану, ніж варфарину з подвійною антитромбоцитарною терапією, до того ж ризик ішемічних подій не був суттєво вищим (Cannon et al., 2016).

У вищезгадані дослідження ривароксабану, дабігатрану були включені пацієнти з коронарною хворобою серця, яким проводили ЧКВ у зв'язку з гострим ГКС або планову ЧКВ, та не залучені ті, що отримували тільки медикаментозне лікування із приводу ГКС.

За результатами зазначених випробувань доповідачі звернули увагу на те, що не було продемонстровано переваг якоїсь стратегії щодо серцево-судинної смертності, тоді як аналіз клінічно значущих кровотеч згідно з критеріями TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) виявив достовірну користь подвійної терапії щодо їхнього зменшення (Cannon et al., 2016; Gibson et al., 2016).

Отримані результати остаточно зумовили фокус на використанні ПрОАК в антитромботичній терапії пацієнтів із НКФП після ГКС/ЧКВ: PIONEER AF-PCI (ривароксабан, 2016), RE-DUAL PCI (дабігатран, 2017) AUGUSTUS (апіксабан, 2019), ENTRUST-AF PCI (ендоксабан, 2019).

У березні 2019 р. на науковій сесії Американської колегії кардіологів (ACC) було оголошено результати AUGUSTUS – найбільшого дослідження з оцінки безпеки застосування апіксабану (Еліквіс) порівняно з АВК у пацієнтів із поєднанням НКФП, перенесеного ГКС та/або ЧКВ, яким показані антикоагулянти та антиагреганти.

У даному випробуванні вперше порівнювали ПрОАК із варфарином у складі подвійної та потрійної терапії, де апіксабан продемонстрував достовірно кращу безпеку й ефективність порівняно з АВК. Нарешті, подвійна антикоагулянтна терапія без АСК привела до зниження ризику кровотеч на 47% порівняно із потрійною.

У дослідження AUGUSTUS було включено 4613 пацієнтів із показаннями до постійної антикоагулянтної терапії, зумовленими НКФП, які перенесли ГКС та/або коронарне стентування. Випробування було сплановане із 2х2-факторіальним дизайном: хворих рандомізували у групи приймання апіксабану (стандартна доза для пацієнтів із НКФП – 5 мг двічі на добу) або варфарину (відкрита гілка дослідження), а також застосування АСК по 81 мг/добу або плацебо. Тривалість спостереження склала шість місяців. У 92,6% випадків як інгібітор P2Y₁₂ призначали клопидогрель (на розсуд лікаря). Серед тих, хто одержував апіксабан, дозу було знижено



O.I. Irkin



O.M. Романова

до 2,5 мг двічі на добу, відповідно до стандартних критеріїв для такого зниження, у 10% пацієнтів. У хворих, що отримували варфарин, час міжнародного нормалізованого відношення у цільовому діапазоні склав 59% (Lopes et al., 2019).

Основні результати дослідження AUGUSTUS показали, що застосування препарату Еліквіс у поєднанні з інгібіторами P2Y₁₂ в подвійній або потрійній комбінації з АСК приводило до зниження ризику великої та клінічно значущої невеликої кровотечі за критеріями Міжнародного товариства з вивчення тромбозу та гемостазу (ISTH) на 31% порівняно з АВК разом з інгібіторами P2Y₁₂ в подвійній чи потрійній комбінації (10,5 і 14,7% відповідно; ОР 0,69; 95% ДІ 0,58-0,81; p<0,001 щодо переваг). Незалежно від використання антикоагулянту (апіксабан або АВК) було продемонстровано, що додавання АСК (потрійна комбінація) до інгібітора P2Y₁₂ спричиняє збільшення ймовірності великої та клінічно значущої невеликої кровотечі за ISTH протягом шести місяців лікування майже вдвічі (16,1 і 9,0% відповідно; ОР 1,89; 95% ДІ 1,59-2,24; p<0,001).

При аналізі вторинних комбінованих випадків, таких як смерть і госпіталізація, виявлено, що застосування препарату Еліквіс у поєднанні з подвійним або потрійним лікуванням зумовлює зниження цих показників порівняно із прийманням АВК в аналогічних режимах антиагрегантної терапії (23,5 і 27,4% відповідно; ОР 0,83; 95% ДІ 0,74-0,93; p=0,002). Вивчення частоти настання результату (смерть або ішемічна подія – інфаркт міокарда, інсульт, верифікований або ймовірний тромбоз стента чи екстрена реваскуляризація) показало їхню порівнянність у групах пацієнтів, які отримували апіксабан та АВК як антикоагулянтну терапію (6,7 і 7,1% відповідно; ОР 0,93; 95% ДІ 0,75-1,16; p незначимо).

Таким чином, дослідження AUGUSTUS підтверджує безпеку та ефективність апіксабану порівняно з АВК у дозі, рекомендованій для пацієнтів із НКФП, і демонструє достовірне зниження ризику кровотеч, смертності та повторних госпіталізацій при відмові від АСК, без підвищення вірогідності повторних коронарних подій (Lopes et al., 2019).

Відповідно до оновлених рекомендацій Європейської асоціації ритму серця з ведення хворих на НКФП (EHRA, 2018), антикоагулянтна подвійна терапія з дабігатраном у дозі 150 мг вочевидь є кращим вибором порівняно із потрійною для більшості пацієнтів на підставі результатів рандомізованого дослідження RE-LY щодо ефективності довгострокової антикоагулянтної терапії та випробування RE-DUAL PCI.

Водночас наразі вже оновлено консенсус північноамериканських експертів з антитромботичної терапії в осіб з НКФП, які отримують оральні антикоагулянти і перенесли ЧКВ, що різко обмежує перипроцедурне використання потрійної антитромбоцитарної терапії; лише за великого ризику ішемічних (коронарних) подій допускається її продовження на термін до одного місяця, тоді як надалі рекомендоване подвійне лікування із ПрОАК (Angiolillo et al., 2018). Своєю чергою у даному документі запропоновано всебічний перегляд наявних доказів та включення нових даних щодо аспектів призначення антитромбоцитарної терапії у хворих на НКФП із перенесеним ГКС/ЧКВ з метою розробки остаточних рекомендацій для використання у клінічній практиці (Lip, 2018).

Підготувала **Олександра Демецька**

Стаття друкується за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0046

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, по 6 або по 10 блистерів у паціє з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє 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 Еліквісу може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморрагічної 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 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 важкого 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 CYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоелективним 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 ознайомитися з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р.**

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.

