

Сучасні підходи до лікування венозної тромбоемболії

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) – поширене захворювання, що уражає як госпіталізованих, так і негоспіталізованих пацієнтів та часто асоційоване з летальними наслідками. Клінічні прояви ВТЕ, а саме тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) і тромбоз глибоких вен (ТГВ), мають однакові фактори ризику, як-то ожиріння, варикозне розширення вен та хронічна серцева недостатність (ХСН). ВТЕ ускладнює клінічний перебіг у 4-5% онкохворих, при цьому її лікування у зазначеній когорті пацієнтів є особливо складним завданням, оскільки терапія антикоагулянтами може підвищувати ризик повторних ВТЕ та великих кровотеч. У межах XI Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, яка відбулася 19-21 травня 2021 року, провідні вітчизняні фахівці ділилися своїми міркуваннями із приводу оптимальних підходів до лікування ВТЕ.

Венозні тромбоемболії у практиці лікаря-кардіолога



Заступник медичного директора з кардіології Клініки серця Медичного дому «Одрекс» (м. Одеса), к. мед. н. Борис Іванович Голобородько зауважив, що фактори ризику розвитку ТГВ і ТЕЛА, як-то куріння, інсульт, травма, хірургічні втручання, інші захворювання, пов'язані з обмеженням рухливості й пошкодженням вени, та гіперкоагуляція, є загальновідомими. Проте не в кожній клініці є можливість виявляти маркери тромботичних порушень / тромбофілії, серед яких антифосфоліпідний синдром, недостатність антитромбіну III, спадкові фібринолітичні дефекти тощо. Вочевидь, набагато простіше провести об'єктивний аналіз та збір анамнезу.

Існує взаємозв'язок між тяжкістю захворювання та показником смертності у пацієнтів із масивною легеневою емболією (ЛЕ). Якщо масивна ЛЕ зумовлена емболом великого розміру, вона визначає серцево-легеневий статус як тяжкий із подальшими шоком, зупинкою серця та раптовою смертю. Але на етапі шоку хворому можна допомогти, насамперед, за допомогою антикоагулянтів.

Стратегії лікування пацієнтів залежно від ступеня ризику смерті наступні:

1. Для осіб із високим ризиком смерті, крім антикоагулянтів, також показане застосування парентеральної тромболітичної терапії.

2. Хворим із помірним ризиком смерті може бути призначено низькомолекулярний гепарин (НМГ), прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) та тромболітичне лікування: тромболітики у знижених або повній дозі, місцевий тромболіз тощо.

3. Пацієнти з низьким ризиком смерті, що мають ТЕЛА, повинні отримувати антикоагулянти.

За даними метааналізу ризику смерті від усіх причин та масивних кровотеч в осіб із ЛЕ, незалежно від її типу (стабільна або нестабільна), тромболітична терапія значно знижує загальну летальність порівняно з антикоагулянтною терапією. Водночас, у пацієнтів із стабільною ЛЕ застосування тромболізу пов'язане зі зменшенням смертності, але підвищенням показника масивних кровотеч, особливо у віці >65 років, порівняно з призначенням лише антикоагулянтів (Chatterjee et al., 2014).

Забезпечити ефективність та безпеку втручань першочергово допомагає своєчасна та належна діагностика, зокрема за дворівнею шкалою Веллса (Spampinato et al., 2020). Якщо є підозра на ТЕЛА, необхідно провести комп'ютерну томографічну ангіографію / пульмографію та визначитися із методами лікування.

Відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів (ESC), антикоагулянтну терапію слід розпочинати якомога раніше. Пацієнтам із підозрою на ЛЕ групи високого ризику рекомендовано негайно розпочати внутрішньовенну антикоагулянтну терапію з нефракціонованим гепарином (НФГ), включно із болюсною ін'єкцією, скорегованою за масою тіла (I, C).

Своєю чергою, відповідно до рекомендацій щодо лікування гострої фази за проміжного або низького ризику ЛЕ, слід ініціювати антикоагулянтну терапію без зволікань у пацієнтів із високою або проміжною клінічною ймовірністю ЛЕ, поки триває встановлення діагнозу (I, C). Якщо антикоагулянтну терапію розпочато з парентерального введення, для більшості хворих замість НФГ рекомендовано НМГ або фондапаринукс (I, A) (ESC, 2019).

ПОАК слід віддавати перевагу перед антагоністами вітаміну К на початку застосування пероральних антикоагулянтів в осіб із ЛЕ, яким показане приймання ПОАК, як-то апіксабан, дабігатран, едоксабан, ривароксабан (I, A). При цьому ПОАК не рекомендовано призначати хворим із тяжким порушенням функцій нирок, під час вагітності та лактації, а також пацієнтам з антифосфоліпідним синдромом (III, C).

Тривалість лікування антикоагулянтами при ТЕЛА та ТГВ має становити щонайменше три місяці. ПОАК, зокрема апіксабан та ривароксабан, застосовують у вигляді монотерапії, уникаючи призначення НМГ на початковій стадії ВТЕ. Щодо безпеки терапії ПОАК, ризик великих кровотеч є нижчим порівняно з варфарином (Schulman et al., 2014).

У дослідженні AMPLIFY (n=5395) пацієнтів із гострою ВТЕ рандомізували для отримання 6-місячного курсу апіксабану

або еноксапарину з подальшим застосуванням варфарину. Було показано, що за ефективністю апіксабан не поступався НМГ та варфарину, натомість на тлі лікування апіксабаном ризик великих кровотеч був на 69% нижчим (Agnelli et al., 2013). За даними ретроспективного аналізу, як масивні кровотечі, так і рецидиви ВТЕ та пов'язана із ВТЕ смертність були меншими у групі апіксабану, починаючи з 7-го дня терапії.

Своєю чергою у 12-місячному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні AMPLIFY-EXT (n=2482) порівнювали дві дози апіксабану (2,5 та 5 мг двічі на добу) із плацебо у хворих на ВТЕ, які пройшли 6-12 місяців антикоагуляційної терапії (Agnelli et al., 2013). Симптоматична рецидивна ВТЕ або смерть від ВТЕ мала місце у 73 з 829 пацієнтів групи плацебо порівняно із 14 з 840, які отримували 2,5 мг апіксабану, та 14 з 813 – 5 мг апіксабану. Частота серйозних кровотеч становила 0,5% у групі плацебо, 0,2 та 0,1% – 2,5 і 5 мг апіксабану відповідно. Клінічно значущих незначущих кровотеч було 2,3% на тлі застосування плацебо, 3% – 2,5 мг апіксабану та 4,2% – 5 мг апіксабану. Рівень смертності від будь-якої причини був 1,7% у групі плацебо порівняно з 0,8 та 0,5% – 2,5 і 5 мг апіксабану відповідно.

Таким чином, було зроблено висновок, що антикоагуляція апіксабаном як у терапевтичній (5 мг), так і тромбoproфілактичній дозі (2,5 мг) знижує ризик повторних ВТЕ без підвищення частоти серйозних кровотеч.

Проблема ВТЕ у практиці лікаря-кардіолога стала ще актуальнішою через пандемію COVID-19. Міжнародні товариства рекомендують хворим, які вже отримують антикоагулянтну терапію антагоністами вітаміну К або ПОАК, продовжувати поточну антикоагуляцію або переходити на НМГ. У пацієнтів, у котрих немає проблем із прийманням пероральних ліків, або ж вони здатні перейти на ПОАК у міру поліпшення стану, можна розглянути використання ПОАК, якщо не передбачено інвазивних процедур та призначення препаратів, що потенційно взаємодіють із ПОАК.

Натепер тривають масштабні рандомізовані дослідження застосування апіксабану в осіб із COVID-19. Отримані результати можуть сприяти перегляду вітчизняного протоколу щодо дозволу їх використання у госпіталізованих пацієнтів.

Онкоасоційовані тромбози у практиці лікаря-кардіолога: результати дослідження CARAVAGGIO



Керівник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Сергій Миколайович Кожухов зазначив, що частота ВТЕ в онкологічних пацієнтів у п'ять разів перевищує таку в загальній популяції. ВТЕ є другою за значущістю причиною смерті серед госпіталізованих хворих на рак (Schmajer et al., 2018). Ризик ВТЕ в осіб із онкопатологією, що перенесли оперативне втручання, у 3-5 разів вищий, ніж у пацієнтів без раку (Donati et al., 1994).

Варто зауважити, що до 50% хворих на рак можуть мати ознаки безсимптомного ТГВ/ТЕЛА (Johnson et al., 1999). В онкологічних пацієнтів із симптоматичним ТГВ спостерігається високий ризик рецидиву ТГВ/ТЕЛА, що зберігається протягом багатьох років.

Застосування ПОАК для лікування онкоасоційованих ВТЕ вперше вивчали у дослідженнях Hokusai VTE-Cancer (ендоксабан vs дальтепарин) та SELECT-D (ривароксабан vs дальтепарин) (Raskob et al., 2018; Young et al., 2018). Було встановлено, що у пацієнтів із/без раку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) часто виникали шлунково-кишкові кровотечі (Kraaijenroel et al., 2018). Тож автори випробування ADAM-VTE сфокусували увагу на аналізі безпеки апіксабану при лікуванні пацієнтів із ВТЕ. Первинною кінцевою точкою були великі кровотечі, вторинною – рецидив ВТЕ. У групі апіксабану (n=145) великі кровотечі не спостерігалися, тоді як на тлі використання дальтепарину (n=142) їх частота становила 4,4%. Щодо вторинної кінцевої точки, апіксабан сприяв зменшенню рецидивів ВТЕ (0,7%) порівняно із контрольною групою (6,3%). Крім того, якість життя хворих була кращою при застосуванні апіксабану (McVane et al., 2020).

Отримані результати стали підґрунтям для проведення проспективного рандомізованого дослідження CARAVAGGIO (апіксабан vs дальтепарин), а саме:

- високий ризик повторних ВТЕ та кровотеч у хворих на рак зумовлює необхідність проведення специфічних досліджень антикоагулянтів;

- у сучасних настановах йдеться про доцільність лікування НМГ, і тільки нещодавно було додано едоксабан та ривароксабан;

- клінічна користь зазначених ПОАК обмежена високим ризиком кровотеч переважно через ШКТ (верхніх відділів).

Мета CARAVAGGIO полягала в оцінці ефективності перорального апіксабану порівняно із підшкірним дальтепарином для лікування гострого проксимального ТГВ та/або ЛЕ у хворих на рак протягом шести місяців (Agnelli et al., 2018). Апіксабан призначали у дозі 10 мг двічі на добу протягом перших семи днів, а потім по 5 мг два рази на день. Дальтепарин вводили у дозі 200 МО/кг протягом першого місяця, далі переходили на 150 МО/кг/добу.

У дослідження було включено хворих на рак з об'єктивно підтвердженим симптоматичним або випадковим проксимальним ТГВ нижніх кінцівок; симптомною ТЕЛА або випадковою емболією легеневої артерії (виявленою під час тестів візуалізації, проведених з інших причин, окрім клінічної підозри на ВТЕ). Також право на участь мали пацієнти з будь-яким підтвердженим типом раку, крім базальноклітинної та плоскоклітинної карциноми шкіри, первинної пухлини головного мозку, із внутрішньомозковими метастазами або гострим лейкозом. Активний рак визначався як той, що був діагностований протягом останніх шести місяців; рак, із приводу якого проводили протиракове лікування під час зарахування у дослідження або протягом шести місяців до рандомізації, чи рецидивувальний/метастатичний рак.

Пацієнтами з онкологічним захворюванням в анамнезі (порівняно з активним раком) були ті, в кого діагноз був встановлений протягом двох років до включення у дослідження. Частка

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 паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці 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. (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 або введення нефракціонованого гепарину у 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, 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. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування 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. 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 дозу 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 Еліквіс 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 прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СYP3 A4 та P-гр, такими як азольні антимікотичні (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне 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 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 МОЗ України № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 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.

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.

