

# 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 варфарином<sup>1</sup>
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином<sup>1</sup>

## Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

**ЕЛІКВІС** (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 3, по 6 або по 10 blisterів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у blisterі, по 2 blisterи у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 2 blisterи у паці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату.** Показана 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 (ТБГ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТБГ 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 будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворіння 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 ТБГ 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 ТБГ 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 (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 у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою вловлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при стані, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувалися 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 неважких процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Даніх 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 підвищується 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 СYP3A4 та P-глі, такими як азолні антиміотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та ісаконазол) 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 зніжує рівні експозиції апіксабану (Більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічна властивість:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоелективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбину III. Апіксабан 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 лікарів та фармацевтів.** Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA13699/01/01, UA13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесені 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.



# Безпека антикоагулянтної терапії у коморбідних пацієнтів

**Прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) відносно нещодавно зробили революцію в антитромботичній терапії інсульту та профілактиці системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь (нФП). Однак швидке впровадження ПОАК у сфері, де протягом десятиліть домінували антагоністи вітаміну К (АВК), а також різноманітні препаратів і схем дозування створює певні труднощі при прийнятті терапевтичних рішень. Практичні підходи до вибору ПОАК за різних клінічних сценаріїв та відповідних режимів дозування стали предметом обговорення під час симпозиуму «Безпека антикоагулянтної терапії у коморбідних пацієнтів» у межах XI Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (19-21 травня 2021 року).**

## Стратегія вибору антикоагулянтної терапії у пацієнтів старшої вікової групи із нФП та захворюваннями нирок



Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов зазначив, що літні пацієнти із нФП є досить складними хворими. Як відомо, більшість факторів ризику інсульту також стосуються і кровотеч. Зокрема, за шкалою ризику тромбоемболії CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc до них належать

хронічна серцева недостатність / дисфункція лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія, вік  $\geq 75$  років, цукровий діабет, інсульт / транзиторна ішемічна атака / тромбоемболія, серцево-судинні патології та асоційовані з ними чинники, як-то попередній інфаркт міокарда (ІМ), захворювання периферичних артерій або аортальна бляшка, вік 65-74 роки, жіноча стать. Згідно зі шкалою ризику кровотеч HAS-BLED, такими факторами є артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок/печінки, інсульт, кровотеча, мінливе міжнародне нормалізоване відношення, вік  $> 65$  років та вживання психоактивних речовин і алкоголю.

Отже, порушення функції нирок є суттєвим чинником ризику тромбоемболії ускладненню у пацієнтів із нФП. Відомо, що зниження кліренсу креатиніну на кожні 10 мл/хв збільшує імовірність інсульту на 12% (Roger et al., 2012).

Літні пацієнти із нФП часто мають множинні супутні захворювання, деякі з яких потребують особливої уваги. Це, наприклад, хронічна хвороба нирок (ХХН), а також високі ризик кровотеч/інсульту, поліпрагмація, схильність до падінь тощо. Тож можна припустити, що пацієнти похилого віку із нФП з меншою імовірністю лікуватимуться ПОАК через відчуття слабкості та вищий ризик кровотеч.

У дослідженнях апіксабану ARISTOTLE та AVERROES пацієнти віком  $\geq 65$  років становили близько 70% популяції. Зокрема, в AVERROES апіксабан порівнювали з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), при цьому не було виявлено різниці між групами щодо великих кровотеч. Стосовно інсульту та системних емболій (СЕ), апіксабан продемонстрував перевагу у всіх вікових підгрупах ( $< 65$ , 65-74,  $\geq 75$  років) (Connolly et al., 2011).

На додачу, в дослідженні ARISTOTLE, де апіксабан порівнювали з варфарином у пацієнтів літнього віку ( $< 65$  років), було показано переваги апіксабану як щодо попередження інсульту/СЕ, так і масивних кровотеч. При цьому у тяжких хворих зі швидкістю промерулярної фільтрації  $\leq 30$  мл/хв ( $n=222$ ) апіксабан також був дорівнював за варфарином у запобіганні розвитку інсульту (на 71%) та кровотеч (на 65%) (Granger et al., 2011).

У випробуванні ARISTOPHANES, в якому апіксабан порівнювали з варфарином у підгрупі пацієнтів літнього віку, також біло підтверджено ефективність апіксабану щодо попередження інсульту/СЕ та масивних кровотеч (Lip et al., 2018).

Слід зазначити, що існує двоспрямована взаємодія між нФП та хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Так, нФП зумовлює розвиток або прогресування ХНН, тоді як поширеність та частота випадків нФП зростає з погіршенням функції нирок. Пацієнти із нФП і ХНН мають підвищені показники захворюваності та смертності через надмірний ризик виникнення як тромбоемболічних подій, так і масивних кровотеч.

Слід зауважити, що пацієнти із ХХН 5Д стадії були виключені з рандомізованих контрольованих випробувань

антитромботичної терапії інсульту в осіб із нФП. Загалом у відомих дослідженнях із вивчення ПОАК (RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE-AF) критеріями виключення був кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв (у ARISTOTLE  $< 25$  мл/хв) (Camm et al., 2009; Patel et al., 2011; Granger et al., 2011; Bohula et al., 2016).

Усі ПОАК виводяться нирками, проте різною мірою. Розлади/недостатність функції нирок призводять до накопичення ПОАК, а також впливають на ефективність та безпеку терапії. При цьому варто пам'ятати, що апіксабан переважно виводиться печінкою, тоді як нирками – меншою мірою порівняно з іншими препаратами своєї групи.

Якщо розглянути показники функції нирок у дослідженні ARISTOTLE, апіксабан був ефективний в осіб із нирковою недостатністю (тяжкою, середньою або легкою) щодо запобігання інсульту/СЕ та масивних кровотеч так само, як в інших категоріях пацієнтів. Згідно з даними субаналізу ARISTOTLE стосовно впливу на первинні результати ефективності та безпеки щодо функції нирок, незалежно від формули розрахунку кліренсу креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), у всіх підгрупах хворих апіксабан мав переваги над варфарином (Hohnloser et al., 2012). Відповідно до показника кровотеч на 100 пацієнтів та коефіцієнту небезпеки для апіксабану порівняно з варфарином, обидві дози апіксабану (5 та 2,5 мг двічі на добу) продемонстрували переваги щодо запобігання масивним кровотечам при кліренсі креатиніну як  $\geq 30$ , так і  $< 30$  мл/хв.

Що стосується переваг апіксабану порівняно з АСК відповідно до статусу ХНН за даними субаналізу дослідження AVERROES, мало місце зниження загальної смертності у пацієнтів із рШКФ  $> 60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>. Щодо первинної події (інсульт/СЕ), апіксабан також безперечно переважав над АСК як у хворих із рШКФ  $> 60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, так і з ХХН III стадії (Eikelboom et al., 2012). Результати ARISTOPHANES також підтвердили ефективність та безпеку апіксабану порівняно з варфарином у групі пацієнтів із захворюванням нирок (Lip et al., 2018).

Для оцінки доцільності застосування ПОАК для літніх пацієнтів із нФП використовують класифікацію FORTA (Fit for the aged). Її підгрунтам є огляд ПОАК для лікування нФП в осіб  $> 65$  років, структурований всебічний огляд клінічних досліджень та інструкцій для медичного застосування лікарського засобу, оцінених за розміром, якістю даних щодо основного результату та даних про гериатричну відповідність. Окрім того, класифікація передбачає проведення круглого столу за участю 10 європейських експертів, використання дельфійського методу для прийняття рішень про придатність для відповідного віку, аналіз послідовно на основні результати клінічних досліджень тощо (Pazan et al., 2020).

Розподіл відповідно до класифікації FORTA наступний:

1. До класу А («абсолютно») відносять незамінний препарат із чіткою користю щодо співвідношення ефективності й безпеки, яку доведено у літніх хворих із даним показанням.

2. Клас В («корисно») – ліки з доведеною або очевидною ефективністю у літніх пацієнтів, однак існують обмеження щодо ступеня впливу або питань безпеки.

3. До класу С («обережно») належать препарати із сумнівними профілями ефективності/безпеки у літніх осіб. Їх слід уникати за умови приймання занадто великої кількості ліків або через побічні ефекти розглянути/знати альтернативу.

4. Клас D – препарати, яких слід уникати у літніх пацієнтів та підібрати альтернативу.

За призначення апіксабану слід використовувати так зване правило ABC, де А (Age/вік)  $\geq 80$  років, В (Body Mass / маса тіла)  $\leq 60$  кг, С (Creatinine in serum / рівень креатиніну в сироватці)  $\geq 133$  ммоль/л. За наявності двох критеріїв дозу апіксабану має бути знижено до 2,5 мг двічі на добу.

Отже, у хворих на нФП із віком відбувається погіршення функції нирок, яке пов'язане з вищим ризиком серцево-судинних подій. Терапія апіксабаном порівняно з варфарином не впливає на функцію нирок, а переваги його ефективності та безпеки подібні у пацієнтів із нормальною, незадовільною функцією нирок або її прогресувальним погіршенням.

## Пацієнти із нФП та ризиком застроїтестинальних кровотеч – оновлені дані для апіксабану



Старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології серця ДУ «ННЦ Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Олена Миколаївна Романова зауважила, що особи із нФП після перенесеного геморагічного інсульту так само, як пацієнти з ішемічним інсультом отримують 2 бали при оцінці ризику кардіоемболічних інсультів за шкалою CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc (ESC, 2020). До того ж інсульт в анамнезі належить до немодифікованих факторів ризику кровотеч при проведенні терапії оральними антикоагулянтами та антиагрегантами.

Своєю чергою ПОАК (дабігатран, апіксабан, ривароксабан, едоксабан) пов'язані з покращенням результатів у пацієнтів із нФП порівняно з варфарином, зокрема щодо внутрішньочерепних кровотеч. Так, у базовому дослідженні ARISTOTLE апіксабан продемонстрував зниження ризику інсульту та СЕ на 21% (Granger et al., 2011).

Отже, призначення терапії може мінімізувати ризик кровотеч, які є тяжким ускладненням використання антикоагулянтів у клінічній практиці. Варфарин асоційований із високою частотою госпіталізації через побічні реакції – 33,3% на рік, при цьому 63,3% – через кровотечі.

Відомо, що кількість летальних випадків збільшується за наявності кровотеч у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Зокрема, смертність як наслідок ускладнення у верхніх відділах ШКТ становить 3,5% без використання антикоагулянтів та 13% – на тлі їх застосування, тоді як у нижніх – 1 та 5% відповідно. Близько 40,8% пацієнтів, госпіталізованих через кровотечу після приймання варфарину, мають кровотечі з ШКТ, половина з яких потребує втручання. Загальна частота кровотеч при застосуванні варфарину – 3,8% осіб на рік, при цьому в більшості випадків це кровотечі з ШКТ. Помирає орієнтовно 1 з 5 хворих, госпіталізованих через кровотечі, частота яких є найвищою у перші 30 днів лікування, при цьому ризик підвищується у пацієнтів  $> 75$  років із балом CHADS<sub>2</sub>  $\geq 4$ .

Відповідно до результатів дослідження AVERROES, в якому апіксабан порівнювали з АСК, частота масивних кровотеч із ШКТ в обох групах була зівставною (Connolly et al., 2011). Своєю чергою у випробуванні ARISTOTLE при порівнянні апіксабану безпосередньо з варфарином було продемонстровано переваги апіксабану щодо зниження частоти масивних кровотеч, зокрема внутрішньочерепних, екстракраніальних тощо (Granger et al., 2011).

Також цікавими є первинні результати дослідження AUGUSTUS, де порівнювали апіксабан із АВК у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром, а саме щодо розвитку масивних кровотеч за критеріями Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH) або немасивних значущих кровотеч. Апіксабан показав кращий профіль безпеки щодо розвитку кровотеч, ніж АВК (Lopes et al., 2019).

Зазначені результати знайшли підтвердження також в інших дослідженнях, зокрема NAXOS, в якому вивчали безпеку та ефективність ПОАК при нФП. Апіксабан приводив до достовірного зниження частоти гастроінтестинальних, інтракраніальних та інших кровотеч на тлі високої ефективності щодо попередження інсультів/СЕ й нижнього ризику смерті від усіх причин порівняно з АВК (Picard et al., 2019).



Початок на попередній стор.

Загалом апіксабан продемонстрував високий профіль безпеки щодо ризику великих кровотеч, що призводять до госпіталізації або переливання крові, у відповідних когортах при порівнянні з варфарином, ривароксабаном та дабігатраном.

Ще одна серйозна проблема стосується немодифікованих факторів ризику виникнення кровотечі на тлі терапії ОАК та антиагрегантами, а саме злоякісних новоутворень. У дослідженні CARAVAGGIO вивчали кровотечі на тлі застосування лікування апіксабаном та дальтепарином у пацієнтів із венозною тромбоемболією, пов'язаною з онкологічними захворюваннями. Автори мали на меті охарактеризувати місця виникнення великих кровотеч та локалізації пухлин, а також оцінити клінічну картину і перебіг випадків великих кровотеч при використанні апіксабану та дальтепарину (Agnelli et al., 2018).

Результати були зставними в обох групах – загальна кількість пацієнтів із раком ШКТ і великою кровотечею становила 4,8%. Частота великих кровотеч із ШКТ у хворих на рак ШКТ у групі апіксабану становила 3,7%, дальтепарину – 3,2%, при цьому в осіб із резектованим раком верхніх відділів ШКТ або колоректальним раком великих кровотеч не виникало. Було зроблено висновки, що пероральне приймання апіксабану є добре переносимою альтернативою низькомолекулярному гепарину для лікування пацієнтів із тромбозом, пов'язаним з онкопатологією, зокрема злоякісними новоутвореннями у ШКТ.

Що стосується модифікованих факторів ризику кровотеч, дуже важливими є відповідне призначення ОАК та підбір правильної дози. За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), препаратами вибору в пацієнтів із нФП та високим ризиком кровотечі з ШКТ є апіксабан у дозі 5 мг два рази на добу або дабігатран 110 мг двічі на день. Терапією другої лінії є 150 мг дабігатрану двічі на добу, 60 мг/добу едоксабану або 20 мг/добу ривароксабану. При цьому зауважується, що кровотечі із ШКТ, навіть на тлі приймання антикоагулянтів, зазвичай не викликає смерть або тяжку втрату працездатності (Kirchhof et al., 2020). Отже, при виборі ОАК слід керуватися переважно міркуваннями щодо попередження інсульту.

Дозові режими антикоагулянтної терапії: користь та ризик



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Олег Йосипович Жарнов підкреслив, що антитромботична терапія є однією з центральних тем сучасної аритмології. Основна мета такого лікування полягає у зменшенні ймовірності саме тромботичних ускладнень, а нФП із притаманними їй усіма компонентами триади Вірхова є станом, за якого суттєво зростає ризик тромбозів та емболій. Тож практичний аспект використання антитромботичних засобів важливий і потребує обговорення. При цьому особливу увагу слід звертати на дозування ліків, оскільки існує певна невідповідність між дозами, використовуваними у клінічних випробуваннях, та тим, як застосовують ПАОК у реальній клінічній практиці.

Апіксабан – один із сучасних ПАОК, ефективність та безпеку якого вивчено у численних дослідженнях. Зокрема, в ARISTOTLE аналізували ефективність та безпеку як повної (5 мг двічі на добу), так і зниженої (2,5 мг два рази на добу) дози апіксабану порівняно з варфарином. Було встановлено, що апіксабан в обох дозуваннях має достовірно кращий профіль ефективності та безпеки, ніж АВК (Granger et al., 2011). До того ж за використання обох доз апіксабану в пацієнтів  $\geq 75$  років спостерігалися подібні результати щодо запобігання інсульту/СЕ на тлі достовірного зменшення ймовірності виникнення масивних кровотеч.

Слід звернути увагу на критерії, зазначені в інструкції з використання препарату Еліквіс (апіксабан), та на ті, на які спираються у клінічних дослідженнях. Зокрема, апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу застосовують у пацієнтів, що відповідають  $\geq 2$  критеріям зниження дози за схемою «АВС» (вік  $\geq 80$  років, маса тіла  $\leq 60$  кг та рівень креатиніну  $\geq 1,5$  мг/дл). Як відомо, завдяки класифікації «АВС» є нагода уникнути помилки, пов'язаної з оцінкою кліренсу креатиніну за вагою хворого. Окремим критерієм є тяжка ниркова недостатність із кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв, що потребує обов'язкового зменшення дози апіксабану до 2,5 мг два рази на день.

Відповідно до реєстру GARFIELD щодо дозування ПАОК (2013-2016), значна частка пацієнтів із нФП отримували у неоптимальних дозуваннях (21,1% – не рекомендоване

дозування ривароксабану, 15,7% – дабігатрану та 28,5% – апіксабану) (ESC, 2018). У клінічній практиці Великої Британії надмірні дози апіксабану використовували 3,5% хворих, тоді як недостатні – 21,6% (Garcia-Rodriguez et al., 2019). У Польщі також аналізували показання для застосування знижених доз ПАОК у госпіталізованих пацієнтів із нФП (n=1327). Підсумковий аналіз провели у 713 хворих, яким при виписці зі спеціалізованої клініки призначали ПАОК. Стандартні дози отримали 53,7% пацієнтів, знижені – 46,3%. При цьому відсутність показань для зменшення дози мали 16,4% осіб (із них апіксабан – 30%, дабігатран – 11,3%, ривароксабан – 19,3%). Отже, найчастіше у зниженій дозі призначали апіксабан (але найбільше особам старшого віку) (Jelonek et al., 2018).

Відповідно до реєстру Orbit-AF II, 1 із 7 пацієнтів лікувався зниженою дозою ПАОК, до того ж більшість призначень ПАОК не відповідала інструкції. Порівняно із хворими, які належним чином отримували стандартне дозування, ті, хто використовував неналежне знижені дози, мали на 56% вищий ризик тромбоемболічних подій та на 161% – смерті (Steinberg et al., 2018). При цьому однаково несприятливими є як недоцільно високі дозування, так і необґрунтовано занижені, наслідками чого є збільшення смертності від усіх причин, інсульт/СЕ та масивні кровотечі (Camm et al., 2020).

Варто зважати на те, що, відповідно до фармакологічних досліджень, плазмові концентрації ПАОК, зокрема апіксабану, у пацієнтів старших вікових груп виявляються з часом вищими, ніж очікувані після клінічних досліджень (Sukumar et al., 2019). Також потрібно пам'ятати, що лише сумнівні лікарня не є підставою для зниження дози ПАОК. Зменшення дозування ПАОК є доречним у 20-25% пацієнтів із нФП, натомість невідповідне їх зниження чинить негативний вплив на ефективність антитромботичної терапії без переваг у безпеці.

Підсумовуючи слід зазначити, що у рандомізованих дослідженнях ефект дозування препаратів був зставним із таким для еквівалентної стандартної дози, тоді як у клінічній практиці кожен 4-й пацієнт отримувє невідповідну дозу, особливо у літньому віці (Camm et al., 2018). Серед ПАОК у зниженій дозі найчастіше призначають апіксабан, натомість забезпечення адекватних дозувань – важливий аспект модифікації ризику кровотеч. Слід дотримуватися балансу ефективності й безпеки при зменшенні дози за визначеними критеріями.

Підготувала **Олександра Демецька**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»  
PP-ELL-UKR-0140

ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Дослідження MASTER DAPT: подвійна антитромбоцитарна терапія протягом 1 місяця є дієвою у пацієнтів із високим ризиком кровотечі після ЧКВ

Завдяки даним, отриманим у дослідженні MASTER DAPT, на сьогодні існує тенденція до скорочення тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

Результати представив у серпні на Конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) д. мед. н. **Marco Valgimigli** з Cardiocentro Ticino Institute (Лугано, Швейцарія). За словами спікера, у попередніх дослідженнях було висловлене припущення, що хворі з високим ризиком кровотечі, ймовірно, не отримують ішемічної користі від продовження ПАТТ, проте мають підвищений ризик кровотечі. Але цю гіпотезу досі не було перевірено. Пацієнти з високим ризиком кровотечі становлять досить велику когорту – до 40% осіб, яким проводять ЧКВ. Щодо дослідження MASTER DAPT, воно включало хворих зі значною ймовірністю кровотеч без відбору на основі ішемічного ризику.

**Матеріали й методи.** У дослідженні MASTER DAPT взяли участь 4579 пацієнтів із високим ризиком кровотечі, яким було імплантовано еліутинг-стент із покриттям сиролімусом (Ultimaster, Terumo). Через місяць після ЧКВ учасників рандомізували на дві групи: в одній було негайно припинено ПАТТ (скорочена терапія), в іншій же продовжено ПАТТ щонайменше на два місяці (стандартна терапія).

Первинні кінцеві точки включали чисті побічні клінічні події (як-то сукупність смерті від будь-якої причини, інфаркт міокарда, інсульт або велика кровотеча), серйозні несприятливі серцеві або мозкові події (сукупність смерті від будь-якої причини, інфаркт міокарда або інсульт), а також великі чи клінічно значущі незначні кровотечі. Всі кінцеві точки оцінювали кумулятивно протягом 335 днів.

ПАТТ включала ацетилсаліцилову кислоту (АСК) + інгібітор P2Y<sub>12</sub>-рецепторів. Вибір інгібітора P2Y<sub>12</sub>-рецепторів для ПАТТ та монотерапії після припинення ПАТТ був на розсуд дослідника. Клопідогрель став найпопулярнішим вибором, який використовували як монотерапію у 54% пацієнтів на скороченій терапії та у складі ПАТТ у 79% хворих за стандартного лікування.

**Результати.** Згідно з отриманими даними, призначена стратегія деескалації від ПАТТ до антитромбоцитарної монотерапії в середньому через 34 дні після проведення ЧКВ не поступалася тривалішій ПАТТ щодо зниження частоти серйозних серцевих або мозкових подій. Також таке лікування було пов'язане з меншою кількістю великих чи клінічно значущих кровотеч. Так, несприятливі клінічні події мали місце у 7,5% пацієнтів групи скороченої терапії та 7,7% – стандартної. Серйозні побічні явища з боку серця або мозку траплялися у 6,1% хворих на скороченій терапії та 5,9% – стандартній.

Великі або клінічно значущі незначні кровотечі за шкалою BARC-2 мали місце у 6,5% хворих на тлі скороченої терапії та 9,4% – стандартної. Нижчий ризик кровотеч у групі скороченого лікування був переважно зумовлений меншою кількістю клінічно значущих невеликих кровотеч (тип 2 за BARC-2) у цій групі, ніж за стандартної терапії (4,5 та 6,8% відповідно).

**Коментарі експертів.** Загалом випробування було дуже добре сприйняте експертами ESC. Д. мед. н. **Roxana Mehran** із Медичної школи Маунт-Сінаї (Нью-Йорк, США) описала результати дослідження як «зміну практики».

Д. мед. н. **Davide Capodanno** з Університету Катанії (Італія) наголосив, що це перше адекватне, активне контрольоване рандомізоване дослідження, в якому було вивчено тривалість ПАТТ у пацієнтів після ЧКВ із високим ризиком кровотечі. Як зазначив доктор Capodanno, тепер можна без зволікань скорочувати тривалість ПАТТ у таких хворих, адже наразі є докази на користь даної тактики.

Як засвідчив д. мед. н. **Robert Byrne** із приватної лікарні Mater (Дублін, Ірландія), результати випробування підтверджують, що призначення ПАТТ лише на один місяць виявляється безпечним, оскільки спостерігається не збільшення ішемічних ускладнень, а чітке зниження ризику кровотечі.

Було проведено дискусію, присвячену обговоренню результатів дослідження. R. Byrne зазначив, що ймовірність розвитку найсерйознішого кровотечі (тип 3-5 за BARC-2) не змінилася у групі скороченої ПАТТ. На це M. Valgimigli відповів, що дослідники були здивовані цим фактом, оскільки за даними попередніх випробувань ризик найсерйознішого кровотечі знизився. За його словами, це можна пояснити тим, що група стандартного лікування отримувала 3-6 місяців ПАТТ, а не рік або більше, як це було у попередніх дослідженнях. До того ж кровотечі типу 2 за шкалою BARC-2 не є тривіальною подією.

Чи можна застосувати результати дослідження при встановленні інших стентів? R. Byrne також поставив під сумнів, чи підходять отримані дані для пацієнтів, яким встановлюють інші види стентів, а не лише Ultimaster, що доступний не скрізь. M. Valgimigli підкреслив низьку частоту тромбозу стентів, яка спостерігається при використанні стента Ultimaster. Але R. Mehran оскаржила цей погляд і зазначила, що, найімовірніше, отримані у дослідженні MASTER DAPT дані можна екстраполювати на пацієнтів, яким встановлюватимуть інші види стентів.

Кілька експертів заявили про необхідність детального вивчення даних хворих, які отримують пероральні антикоагулянти, перш ніж робити однастайні висновки про те, як втілити результати дослідження у клінічну практику.

Хворі на терапії пероральними антикоагулянтами, що становлять 36% досліджуваної популяції, будуть предметом окремого звіту ESC найближчим часом.

За матеріалом [www.medscape.com](http://www.medscape.com)