

Профілактика інсультів і тромбозів: ефективність та безпека антикоагулянтної терапії

Профілактика інсультів та тромбозів завжди є актуальною проблемою у галузі медицини, але ще більшої уваги вона потребує сьогодні – під час пандемії. Розібратися в аспектах ефективності й безпеки антикоагулянтної терапії та інших питаннях, що хвилюють лікарів, допомагає заступник медичного директора з кардіології Медичного дому «Одрекс» (м. Одеса), к. мед. н. Борис Іванович Голобородько у доповіді, представленій на конференції для фахівців сімейної медицини Pro Family 2021, що відбулася у вересні.

Відомо, що фібриляція передсердь (ФП) асоційована з підвищеним ризиком смертності та серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема інсульту. У фремінгемському дослідженні було продемонстровано, що за неклапанної ФП мало місце зростання частоти розвитку інсульту більш ніж у п'ять разів порівняно з особами без ССЗ (Wolf et al., 1991). При цьому рівень смертності після ішемічного інсульту протягом 30 днів становив 34,7%, а річної – 52,4% за наявності неклапанної ФП, що вдвічі перевищувало показники у групі без ФП (Marini et al., 2005).

Безперечно, у таких випадках вкрай важливим завданням лікарів є вибір та призначення оптимальної фармакологічної терапії на всіх етапах надання медичної допомоги. При цьому слід пам'ятати, що ФП – комплексне захворювання, та ризик асоційованого з ним інсульту є дуже неоднорідним і динамічним, що потребує детальної оцінки під час кожної зустрічі з хворим. Своєю чергою інсульт – руйнівне ускладнення ФП, якому можна ефективно запобігти шляхом застосування прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), котрим у даній клінічній ситуації надають перевагу перед антагоністами вітаміну К (АВК).

ПОАК продемонстрували сумарну вигоду в більшості підгруп пацієнтів із ФП та різних клінічних умовах. До того ж застосування АВК ускладнюється необхідністю постійного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), яке не завжди вдається утримати в належному терапевтичному інтервалі. Цільове значення МНВ становить 2-3, при цьому якщо воно <2, різко зростає ризик ішемічних подій, а якщо >3 – кровотеч (Agano et al., 2012). Окрім того, недостатній контроль МНВ при застосуванні АВК асоційований із більшою ймовірністю інсульту, ніж за відсутності антитромботичної терапії у пацієнтів із ФП (Galagher et al., 2011).

Якщо розглядати динаміку використання режимів антитромботичної терапії, цікавими є дані проспективного обсерваційного міжнародного дослідження GARFIELD-AF за участю дорослих хворих на нещодавно діагностовану неклапанну ФП із 1215 медичних центрів у 35 країнах, яке проводили у період з 2010 по 2016 рр. Були отримані такі результати:

- пропорція пацієнтів без призначення антитромботичної терапії значною мірою не змінилася;
- знизилася частота застосування монотерапії антиагрегантами;
- знизилася частота використання АВК із антитромбоцитарними засобами;
- збільшилася кількість призначень ПОАК (особливо інгібіторів фактора Ха) з/без антиагрегантів.

На сьогодні більшість авторитетних світових кардіологічних товариств, як-от Європейське товариство кардіологів (ESC), Американська колегія кардіологів (ACC), Американська асоціація серця (AHA) тощо, на підставі численних клінічних досліджень (RE-LY, Rocket-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 та ін.) вказують на доцільність застосування ПОАК як лікування першої лінії у пацієнтів із ФП. Як ж рекомендації надає ESC щодо ведення хворих на ФП?

Для початку необхідно підтвердити наявність ФП за допомогою електрокардіограми у 12 відведеннях або ритмографу, що відображають епізод ФП протягом >30 с. Далі слід охарактеризувати ФП за такими критеріями:

- ризик інсульту (наприклад, за кількістю балів відповідно до шкали CHA₂DS₂-VASc);
- виразність симптомів (приміром, згідно зі шкалою EHRA);
- ступінь впливу ФП (тривалість, спонтанне припинення);
- тяжкість стану пацієнта (вік, супутні захворювання, збільшення/фіброз передсердь).

Щодо лікування пацієнтів із ФП, у настанові ESC запропоновано алгоритм ABC, де А – антикоагуляція / запобігання інсульту (потрібно визначити пацієнтів із низьким ризиком, запропонувати профілактику, оцінити ризики кровотечі, модифікувати можливі фактори ризику і обрати ПОАК), В – найкращий контроль симптомів (проаналізувати симптоми, якість життя та побажання хворого, оптимізувати контроль частоти серцевих скорочень), розглянути можливість визначення стратегії моніторингу ритму, серед яких електрична кардіоверсія, призначення антиаритміків чи абляція та С – виразність супутніх захворювань і контроль факторів ризику ССЗ (визначити супутні захворювання та кардіоваскулярні чинники ризику, змінити спосіб життя).

При оцінюванні ризику кровотеч відповідно до шкали HAS-BLED у пацієнтів із ФП потрібно розуміти, що насамперед важливо усунути модифіковані фактори ризику. Особливої уваги потребує визначення хворих груп високого ризику для їхнього раннього обстеження та подальшого спостереження. Варто пам'ятати, що ризик кровотечі дуже динамічний, але його високий показник не є причиною для відмови від терапії ПОАК.

За даними метааналізу досліджень ефективності ПОАК порівняно з такою варфарину для профілактики інсульту в пацієнтів

із неклапанною ФП, доведено достовірну перевагу ПОАК перед АВК. Незважаючи на те, що рандомізованих клінічних досліджень прямого порівняння різних ПОАК досі не було проведено, у метааналізі показано, що серед чотирьох представлених на фармацевтичному ринку України препаратів (дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан) на тлі застосування апіксабану та дабігатрану частота випадків системної емболії чи інсульту нижча порівняно з іншими ліками. Обнадійливими є результати і щодо профілю безпеки апіксабану та едоксабану – великі кровотечі на тлі використання даних препаратів траплялися набагато рідше порівняно з іншими ПОАК та варфарином (табл. 1, 2) (Ruff et al., 2014).

У датському загальнонаціональному дослідженні також порівнювали ефективність та безпеку ПОАК і варфарину в 61 678 пацієнтів із ФП (Larsen et al., 2016). Відповідно до отриманих результатів, усі ПОАК є дієвими й безпечними альтернативами варфарину в реальних клінічних умовах. Однак ризик смерті, будь-якої або великої кровотечі був значно нижчим при використанні апіксабану та дабігатрану порівняно з варфарином (Larsen et al., 2016).

Для осіб із ФП, які проходять кардіоверсію, а також перед початком кожної кардіоверсії при ФП або тріпотінні передсердь рекомендоване призначення ПОАК якомога раніше. Пацієнти із ФП тривалістю ≥24 год, яким виконують кардіоверсію, мають приймати антикоагулянти упродовж не менш ніж чотирьох тижнів, навіть за умови успішної кардіоверсії та досягнення синусового ритму (ESC, 2020).

Крім того, у дослідженні NAXOS порівнювали апіксабан з АВК, ривароксабаном та дабігатраном за такими параметрами:

Табл. 1. Ефективність ПОАК порівняно із варфарином для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП: випадки інсульту або системної емболії

Дослідження	ПОАК (події)	Варфарин (події)	ВР (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	Значення Р
RE-LY (дабігатран)	134/6076	199/6022		0,66 (0,53-0,82)	0,0001
ROCKET AF (ривароксабан)	269/7081	306/7090		0,88 (0,75-1,03)	0,12
ARISTOTLE (апіксабан)	212/9120	265/9081		0,80 (0,67-0,95)	0,012
ENGAGE AF-TIMI 48 (едоксабан)	296/7035	337/7036		0,88 (0,75-1,02)	0,10
Комбінація (випадково)	911/29312	1107/29229		0,81 (0,73-0,91)	<0,0001
Гетерогенність: I ² =47%, p=0,13			0,5 ← 1,0 → 2,0	Переваги ПОАК	Переваги варфарину

Табл. 2. Безпека застосування ПОАК порівняно із варфарином для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП: випадки великої кровотечі

Дослідження	ПОАК (події)	Варфарин (події)	ВР (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	Значення Р
RE-LY (дабігатран)	375/6076	397/6022		0,94 (0,82-1,07)	0,34
ROCKET AF (ривароксабан)	395/7111	386/7125		1,03 (0,90-1,18)	0,72
ARISTOTLE (апіксабан)	322/9088	462/9052		0,71 (0,61-0,81)	<0,0001
ENGAGE AF-TIMI 48 (едоксабан)	444/7012	557/7012		0,80 (0,71-0,90)	0,0002
Комбінація (випадково)	1541/29287	1802/29211		0,86 (0,73-1,00)	0,06
Гетерогенність: I ² =83%, p=0,001			0,5 ← 1,0 → 2,0	Переваги ПОАК	Переваги варфарину



Б.І. Голобородько

- ключовий показник ефективності – випадки інсульту та системної емболії;
- основний показник безпеки – епізоди великих кровотеч, що призводили до госпіталізації.

Було показано, що апіксабан виявляв переваги над різними референтами як щодо ефективності, так і безпеки (Van Ganse et al., 2020).

Борис Іванович детальніше зупинився на проблематиці COVID-коагулопатії, що вже стоїть на одному шаблі з гострим респіраторним синдромом та його ускладненнями як основними причинами смерті від коронавірусної хвороби. На цьому етапі вже проведено багато досліджень щодо ефективності застосування антикоагулянтів при COVID-19, в яких було підтверджено, що дана група препаратів чинить сприятливий вплив на перебіг захворювання та попереджає летальні випадки (Billet, 2020).

Дані щодо застосування антитромботичної терапії для запобігання тромботичним подіям та лікування у разі виникнення на тлі COVID-19 надали робочі групи п'ятих поважних медичних товариств, як-то Міжнародне товариство із тромбозу та гемостазу (ISTH), Північноамериканський форум тромбозу (NATF), Європейське товариство судинної медицини (ESVM), Міжнародний союз ангіології (IUA) та ESC. Згідно з рекомендаціями й позиційними документами вказаних спільнот, тромбози та кровотечі при респіраторній недостатності вірусної етіології становлять 53 і 16% відповідно. За тяжкому перебігу розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, на тлі якого у 25% випадків за європейськими даними та у 40% за даними Китаю розвивається тромбоемболія легеневої артерії. Тож зважаючи на невтішну статистику, важливо правильно обрати ефективний та безпечний антикоагулянт.

У цьому контексті доцільно згадати систематичний огляд та метааналіз досліджень C.S. Miller et al. (2017) щодо безпеки ПОАК, за результатами якого при застосуванні апіксабану виникала найменша кількість шлунково-кишкових кровотеч, а дабігатрану – інтракраніальних геморагій.

Наприкінці доповіді Б.І. Голобородько озвучив кілька ключових висновків:

1. Численні клінічні дослідження надали підґрунтя для рекомендацій щодо призначення ПОАК через схожі або кращі профілі ефективності й безпеки порівняно з АВК.
2. Дані великих реєстрів довели покращання профілактики інсульту після введення у практику ПОАК без зростання частоти великих кровотеч.
3. У клінічній практиці ретроспективний аналіз європейської та американської баз даних демонструє, що призначення апіксабану асоційоване зі значно нижчим ризиком як інсульту / системної емболії, так і великих кровотеч порівняно з АВК.

Підготувала **Ольга Маковецька**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0177

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 картоном. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картоном. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картоном.
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 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 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 постгеморрагічної 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 помірно 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 СУР3 А4 та Р-рр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоканазол, 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 ІІІ. 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 МОЗУ № 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. Бі.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.

