

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 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 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-рр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол та вориконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). 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. 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. 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. **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високо селективним 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 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.



Практичні аспекти антикоагулянтної терапії у різних категоріях пацієнтів

У межах онлайн-конференції з міжнародною участю «Дні аритмології в Києві» 19-20 листопада 2020 р. відбувся симпозиум «Практичні аспекти застосування прямих пероральних антикоагулянтів». Учасники наукового заходу обговорили доцільність та особливості застосування прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) для запобігання тромбоемболічним ускладненням у різних категоріях пацієнтів з акцентом на доказову базу апіксабану. Представляємо до вашої уваги огляд доповідей, присвячених цій тематиці.

Ефективність та безпека антикоагулянтної терапії у різних груп хворих



Науковий керівник відділу клінічної фармакології та експертно-консультативного центру кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. **Сергій Миколайович Кожухов** поділився даними низки клінічних досліджень ефективності та безпеки антикоагулянтної терапії у пацієнтів

із неклапанною фібриляцією передсердь (нФП) та венозними тромбоемболіями (ВТЕ), зокрема онкоасоційованими. Спікер нагадав, що інсульт – найбільш тяжке й поширене ускладнення нФП, що призводить до близько 15% ішемічних інсультів. нФП підвищує ризик інсульту в п'ять разів, який зберігається при асимптомній нФП та зростає з віком (Fuster et al., 2006; Page et al., 2003; Hart et al., 2000).

У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування нФП 2020 р. антикоагулянтна терапія та профілактика інсультів являють собою один із трьох основних напрямів ведення пацієнтів із нФП. При цьому як варіанти антикоагулянтної терапії розглядаються антагоністи вітаміну К (АВК) або прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) (Hindricks et al., 2020). Застосування АВК, однак, пов'язане з необхідністю контролю та підтримки показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у вузьких межах 2,0-3,0. За даними E.S. Mearns et al. (2014), утримувати МНВ у терапевтичному вікні вдається лише у 56% пацієнтів, що застосовують АВК, тоді як решта мають підвищений ризик інсультів або кровотеч. Відсутність потреби у рутинному контролі коагуляції – важлива перевага ПОАК перед АВК.

С.М. Кожухов докладно зупинився на доказовій базі такого ПОАК, як апіксабан (препарат **Еліквіс**). Лектор нагадав, що у клінічному дослідженні AVERROES у пацієнтів віком ≥ 50 років із нФП та ≥ 1 фактором ризику розвитку інсульту апіксабан був ефективніший за ацетилсаліцилову кислоту (АСК) щодо профілактики інсульту / системної емболії (СЕ): відношення ризиків (ВР) 0,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,32-0,62. Апіксабан також мав переваги перед АСК щодо запобігання смерті з будь-яких причин (ВР 0,79; 95% ДІ 0,62-1,02). При цьому в пацієнтів, що застосовували апіксабан, не спостерігалось значущого зростання ризику великих кровотеч порівняно із групою АСК (Connolly et al., 2011).

У дослідженні ARISTOTLE, яке проходило в 40 країнах, зокрема й в Україні, в осіб віком ≥ 18 років із нФП та ≥ 1 фактором ризику розвитку інсульту апіксабан ефективніше за АВК (варфарин) запобігав інсульту/СЕ (ВР 0,79; 95% ДІ 0,66-0,95) та знижував смертність з будь-яких причин (ВР 0,89; 95% ДІ 0,80-0,99). Ризик великих кровотеч у пацієнтів, що отримували апіксабан, був нижчим за такий у групі АВК (ВР 0,69; 95% ДІ 0,60-0,80). Окрім того, при лікуванні апіксабаном імовірність шлунково-кишкових кровотеч також виявилася меншою (ВР 0,89; 95% ДІ 0,70-1,15) (Granger et al., 2011).

На додачу, ефективність та безпека різних ПОАК як засобів профілактики інсульту в пацієнтів із нФП відрізняються, тому некоректно говорити про ефекти класу (Lip et al., 2012; Potpara et al., 2012).

Особливу увагу було приділено застосуванню ПОАК у профілактиці та лікуванні ВТЕ, а саме тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Якщо раніше вважалося, що ВТЕ є проблемою переважно хірургічних пацієнтів, то нині очевидно, що значна частка ВТЕ виникає у госпітальній терапевтичній, онкологічній, кардіологічній практиці. Доповідач нагадав слухачам три варіанти лікування ВТЕ:

- низькомолекулярні гепарини (НМГ) підшкірно (п/ш) один раз на добу упродовж 5-7 днів із подальшим переходом на АВК, найчастіше – варфарин, із контролем МНВ (2,0-3,0);

- НМГ п/ш один раз на добу тривалим курсом у вагітних та пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ, високим ризиком кровотеч;

- ПОАК.

У клінічному випробуванні AMPLIFY порівнювали ефективність і безпеку апіксабану (в дозі 10 мг двічі на добу з переходом через сім днів на дозу 5 мг два рази на добу протягом шести місяців) та традиційної схеми лікування (НМГ п/ш із переходом через ≥ 5 днів на АВК протягом шести місяців) у хворих на гостру ВТЕ. Було показано зіставну ефективність досліджуваних методів терапії, але переваги апіксабану щодо безпеки були суттєвими: ризик великих кровотеч при його прийманні був на 69% нижчим, ніж у групі традиційної терапії (Agnelli et al., 2013). Загалом, за даними клінічних досліджень, для кожного з наявних на фармринку України ПОАК імовірність розвитку великих кровотеч є нижчою, ніж для АВК (пряме порівняння ПОАК не проводили) (Schulman et al., 2014; Prins et al., 2013; Agnelli et al., 2013).

Слід зауважити, що часто складно визначити причину ВТЕ. Тому не варто застосовувати такі традиційні терміни, як «спровокована» та «неспровокована» ВТЕ, що пов'язані з тривалістю антикоагулянтної терапії. Необхідний індивідуальний підхід, що передбачає за потреби подовження антикоагулянтної терапії на строк > 6 місяців.

Ефективність та безпеку пролонгованого лікування апіксабаном пацієнтів із ВТЕ вивчали у 12-місячному продовженні дослідження AMPLIFY – AMPLIFY-EXT під контролем плацебо. Учасників розподілили на три групи:

- перша група отримувала профілактичну дозу апіксабану 2,5 мг двічі на добу;
- друга група – лікувальну дозу 5 мг два рази на день;
- третя група – плацебо.

Тривалий курс антикоагулянтної терапії апіксабаном суттєво знижував ризик повторних ВТЕ та смерті з усіх причин: у дозі 2,5 мг двічі на добу – ВР 0,24 (95% ДІ 0,15-0,40); у дозі 5 мг два рази на день – ВР 0,19 (95% ДІ 0,11-0,33). Одночасно апіксабан не збільшував імовірності великих кровотеч (Agnelli et al., 2013). За результатами досліджень AMPLIFY та AMPLIFY-EXT, може бути рекомендовано таку схему застосування апіксабану в пацієнтів із ВТЕ: 10 мг двічі на добу впродовж семи днів із подальшим переходом на 5 мг двічі на добу щонайменше протягом трьох місяців та за потреби – тривалим профілактичним курсом у дозі 2,5 мг два рази на день (Konstantinides et al., 2020).

С.М. Кожухов підкреслив важливість профілактики та лікування ВТЕ в онкологічних пацієнтів. Адже ВТЕ є другою за значимістю причиною смерті у госпіталізованих хворих на рак, і ймовірність ВТЕ в онкопацієнтів, які перенесли оперативне втручання, у 3-5 разів вища, ніж у таких без раку (Ambrus et al., 1975; Donati et al., 1994). До 50% хворих на рак можуть мати ознаки безсимптомних ТГВ/ТЕЛА (Johnson et al., 1999). Частота розвитку ТГВ та ТЕЛА залежить від локалізації онкопроцесу: найвищий ризик ВТЕ мають пацієнти з раком шлунка, головного мозку (гліома), підшлункової залози (Au et al., 2009). Наявність ТГВ/ТЕЛА в онкологічного пацієнта збільшує ймовірність його смерті після госпіталізації більш ніж утричі порівняно із хворим на рак без ТГВ/ТЕЛА (Leviton et al., 1999). Тож профілактика та лікування ВТЕ – важливі складові ведення онкопацієнтів (Key et al., 2020).

Окрім того, важливою є роль ПОАК у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ. У дослідженні ADAM-VTE пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ рандомізували у дві групи:

- одна група отримувала апіксабан перорально у дозі 10 мг двічі на добу протягом семи днів із подальшим переходом на 5 мг два рази на добу протягом шести місяців;
- друга група – НМГ (дальтепарин) п/ш у дозі 200 ОД/кг протягом 30 днів із переходом на 150 ОД/кг один раз на добу протягом шести місяців.

При застосуванні дальтепарину великі кровотечі спостерігалися в 1,4% пацієнтів, апіксабану – були відсутні; ризик рецидивів ВТЕ у групі апіксабану був значно нижчим порівняно з дальтепарином (ВР 0,099; 95% ДІ 0,013-0,780) (McBane et al., 2020).

У дослідженні CARAVAGGIO, в якому взяли участь 1170 пацієнтів, апіксабан не поступався НМГ за ефективністю та безпекою у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ (Agnelli et al., 2020). На підставі цих даних апіксабан включений у рекомендації Національної комплексної онкологічної мережі США (NCCN, 2020) щодо лікування онкоасоційованих ВТЕ за схемою 10 мг двічі на добу впродовж семи днів із подальшим переходом на 5 мг два рази на день. Як інші ПОАК, апіксабан не рекомендований пацієнтам із виразковими захворюваннями верхніх відділів ШКТ через високий ризик кровотеч (Kraaijpoel et al., 2018).

Також лектор акцентував увагу на профілактиці ВТЕ в онкохворих. Так, госпіталізовані пацієнти з раком, активним або в анамнезі, мають високий ризик ВТЕ, тому обов'язково потребують антикоагулянтної терапії. Хворі, яким проводять оперативне втручання, потребують пері-, інтра- та післяопераційної тромбпрофілактики. Амбулаторним пацієнтам з онкологічними патологіями антикоагулянтну терапію призначають у разі підвищеної імовірності ВТЕ, яку можна оцінити за шкалою Хорана, що враховує локалізацію пухлини, показники крові, наявність ожиріння. Якщо хворий має ≥ 2 балів за шкалою Хорана, йому рекомендовано антикоагулянтну терапію.

У випробуванні AVERT вивчали доцільність профілактики ВТЕ в амбулаторних пацієнтів, які розпочинають хіміотерапію та мають за шкалою Хорана ≥ 2 балів. Учасники протягом шести місяців отримували апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу або плацебо. У групі апіксабану ризик ВТЕ був суттєво нижчим порівняно із плацебо (ВР 0,41; 95% ДІ 0,26-0,65). Хоча ймовірність великих кровотеч у групі апіксабану зростала (ВР 1,89; 95% ДІ 0,39-9,24), не спостерігалось ані фатальних кровотеч, ані крововиливів у критичні органи (Carrigier et al., 2019).

На завершення С.М. Кожухов зазначив, що робочою групою з кардіоонкології Всеукраїнської асоціації кардіологів України 2020 р. були розроблені та опубліковані клінічні рекомендації з профілактики та лікування ВТЕ у хворих на онкопатологію.

Аспекти ведення пацієнтів з інсультом нез'ясованого генезу



Про особливості ведення пацієнтів, які перенесли інсульт нез'ясованого походження, зокрема необхідність пошуку в них аритмії серця, розповів лікар-невролог консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), к. мед. н. **Василь Васильович Бабенко**. Він нагадав слухачам, що залежно від патогенезу ішемічного інсульту виділяють такі підтипи: атеротромботичний (25%), лакунарний (25%), кардіоемболічний (20%), інсульт з інших причин (5%) та криптогенний – з остаточно не встановленим патогенезом, зокрема зумовлений емболією без визначеного джерела – інсульт підтипу ESUS (25%). Діагноз ESUS підтверджують за наявності нелакунарного інсульту ($d > 1,5$ см³) в поєднанні з відсутністю атеросклеротичного стенозу $> 50\%$ екстра- та інтракраніальних артерій, великих джерел кардіоемболії та інших специфічних причин інсульту (як-от артеріїт, дисекція, мігрень/вазоспазм, зловживання психоактивними речовинами).

Як свідчать результати клінічних досліджень EMBRANCE, CRYSTALAF і FIND-AF, однією із провідних причин криптогенних інсультів є нФП. Остання значно погіршує прогноз: у хворих на нФП ризик повторної кардіогенної емболії протягом 14 днів після ішемічного інсульту сягає 1,3% на добу (Seiffge et al., 2019). Близько 50% пацієнтів, причиною інсульту в яких стала нФП, дізнаються про наявність нФП вже після епізоду.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Довготривалий ЕКГ-моніторинг (13 місяців) у хворих, в яких було визначено підтип інсульту ESUS, дозволив уперше виявити нФП у 24% (Israel et al., 2017).

Для оцінки ймовірності того, що у пацієнта після перенесеного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) має місце нФП, було запропоновано використовувати шкалу C_2 HEST, розроблену для визначення поширеності нФП у популяції (Li et al., 2019). Згідно з C_2 HEST, ризик того, що в людини є нФП, зростає за наявності ішемічної хвороби серця (ІХС) або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) – на 1 бал, АГ – на 1 бал, віку ≥ 75 років – на 2 бали, хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка – на 2 бали, тиреотоксикозу – на 1 бал. Сума балів 0-1 свідчить про низький, 2-3 бали – середній, ≥ 4 балів – високий ризик розвитку нФП у пацієнта. Застосування даної шкали рекомендоване як метод оцінки доцільності тривалого моніторингу ЕКГ у настанові ESC (2020) із діагностики та лікування нФП для виявлення нФП в осіб, які перенесли криптогенний інсульт (Hindricks et al., 2020).

У субаналізі дослідження ASSERT показано, що в пацієнтів із субклінічною нФП найчастіше спостерігаються короткі пароксизми (від 6 хв до 6 год). Хоча більш ніж у 10% наявні тривалі пароксизми (>24 год), і саме вони асоційовані зі значним ризиком розвитку інсульту або системної тромбоемболії (Van Gelder et al., 2017).

Доцільність застосування апіксабану в пацієнтів, які перенесли інсульт підтипу ESUS та/або мають субклінічну нФП, повинна бути визначена у клінічних дослідженнях, що наразі тривають. Так, у випробуванні ARTESIA в осіб із субклінічною нФП та додатковими факторами ризику порівнюють ефективність апіксабану (5 мг два рази на день) та АСК (81 мг/добу) для запобігання інсульту/СЕ (Lopes et al., 2017). У дослідженні ATTICUS у хворих після інсульту ESUS із нФП, виявлено за допомогою кардіомоніторингу, вивчають ефективність апіксабану (5 мг двічі на день) порівняно з АСК (100 мг/добу) для запобігання утворенню нових ішемічних пошкоджень у головному мозку (Geisler et al., 2017). У випробуванні ARCADIA у пацієнтів, які нещодавно перенесли інсульт ESUS та мають передсердну кардіоміопатію, порівнюють ефект апіксабану (5 мг двічі на день) та АСК (81 мг/добу) у запобіганні повторним інсультам (Kamel et al., 2019).

В.В. Бабенко звернув увагу слухачів на наявні рекомендації щодо вторинної профілактики інсультів у пацієнтів із нФП. У настанові Американської асоціації серця (AHA), Американської колегії кардіологів (ACC) та Товариства серцевого ритму (HRS) при лікуванні пацієнтів із нФП рекомендоване застосування ПОАК, якщо оцінка за шкалою CHA_2DS_2 -VASc становить ≥ 2 балів у чоловіків та ≥ 3 балів у жінок (Januagay et al., 2019). Показник за CHA_2DS_2 -VASc ≥ 1 бала у чоловіків та ≥ 2 балів у жінок – підстава розглянути можливість призначення ПОАК.

Ці препарати демонструють переваги перед варфарином для всіх хворих без протипоказань, окрім тих, що мають механічний клапан або мітральний стеноз середнього/тяжкого ступеня. Якщо у пацієнтів наявні хоча б 2 із 3 умов (кліренс креатиніну >133 ммоль/л, вік >80 років, вага <60 кг), апіксабан призначають у зниженій дозі 2,5 мг двічі на добу. Важливо з'ясувати, які саме ліки було призначено хворому, адже деякі препарати (наприклад, фенобарбітал, карбамазепін, рифампіцин) можуть впливати на рівень ПОАК у плазмі та суттєво знижувати їхню ефективність.

Лектор нагадав слухачам результати дослідження ARISTOTLE, в якому вивчали ефективність та безпеку застосування апіксабану або варфарину в пацієнтів із нФП, зокрема після перенесеного інсульту або ТІА. Порівняно з варфарином апіксабан знижував ризик інсульту чи СЕ на 24%, великих кровотеч – на 27%, внутрішньочерепних – на 63%, смертності – на 11% (Easton et al., 2012). Прямих порівняльних досліджень ефективності та безпеки різних ПОАК у профілактиці інсульту або ТІА в осіб із нФП бракує, але наявні дані непрямих порівнянь. Так, у системному огляді на основі синтезу даних 220 публікацій А. Lowenstern et al. (2018) дійшли висновку, що апіксабан і дабігатран перевершують варфарин у профілактиці інсульту або СЕ, тоді як ривароксабан і варфарин мають подібну ефективність. Щодо зниження ризику великих кровотеч, апіксабан є кращим за варфарин, а ривароксабан і дабігатран – подібні до варфарину.

Також доступні результати ретроспективного обсерваційного когортного дослідження NAXOS, в якому науковці проаналізували базу даних пацієнтів системи державного медичного страхування Франції. Було показано, що застосування

апіксабану пов'язане з нижчою частотою великих кровотеч, інсультів і СЕ порівняно з АВК, а також нижчою частотою кровотеч та подібною – розвитку інсульту або СЕ порівняно з дабігатраном або ривароксабаном (Steg, 2019).

Насамкінець В.В. Бабенко зауважив, що пацієнти з інсульту підтипу ESUS потребують уваги лікарів різних спеціальностей для встановлення причини тромбоемболії. Виявлення у цих хворих нФП та призначення антикоагулянтної терапії можуть значно поліпшити їхній прогноз.

Особливості дозування ПОАК в осіб із нФП



Олег Йосипович Жарінов, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), присвятив доповідь проблемі дозування

ПОАК у пацієнтів із нФП. Вибір належного дозування та режиму приймання препарату дозволяє досягти оптимального співвідношення ефективності та безпеки для кожної цільової групи пацієнтів. Тож у яких випадках може бути доцільним зниження дози ПОАК?

Для різних ПОАК критерії зменшення дози є різними. Якщо, наприклад, для дабігатрану зниження дозування до 110 мг двічі на добу показано у пацієнтів віком >80 років, то дозу апіксабану в цій групі хворих знижують лише за наявності в них ще принаймні одного параметра, як-то кліренс креатиніну >133 ммоль/л або вага <60 кг.

Спікер зазначив, що у клінічних дослідженнях вплив різних доз ПОАК ретельно вивчають. Прикладом може бути випробування EMANATE, в якому порівнювали ефективність та безпеку різних доз апіксабану та гепарину/АВК в осіб із нФП під час підготовки до проведення електричної кардіоверсії. Антикоагулянти застосовують перед/після процедури навіть у випадках, коли пацієнт має 0 балів за шкалою CHA_2DS_2 -VASc. У дослідженні EMANATE апіксабан застосовували у дозі 5 мг два рази на день за винятком пацієнтів, які відповідали 2 із 3 критеріїв (вміст креатиніну >133 ммоль/л, вік >80 років, вага <60 кг) та отримували препарат по 2,5 мг двічі на добу. Деякі науковці застосовували навантажувальну дозу апіксабану 10 мг, яку потім титрували до 5 мг. Протягом 90 днів в обох групах спостерігалися низька частота інсультів, СЕ, смерті, кровотеч. До того ж серед хворих, що отримували апіксабан, не трапилося жодного інсульту (Ezekowitz et al., 2018).

Професор звернув увагу слухачів на фармакокінетику апіксабану (Leil et al., 2010; Frost et al., 2012; Upreti et al., 2013; Chang et al., 2016):

- немає клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці апіксабану у здорових чоловіків і жінок, молодих та літніх осіб;
- на ефективність препарату практично не впливає одночасне приймання їжі;
- вплив функції нирок є обмеженим, тож немає потреби корегувати дозу апіксабану з огляду лише на неї;
- не потрібна корекція дози, якщо існує тільки один критерій зниження дозування: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг або рівень креатиніну сироватки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); експозиція апіксабану є порівнянною в осіб із помірним ураженням печінки та здорових волонтерів.

Також слід зауважити, що у пацієнтів із нФП використання АВК має загальну клінічну користь, незалежно від ризику інсульту (за шкалою CHA_2DS_2 -VASc) чи кровотеч (за шкалою HAS-BLED) (Friberg et al., 2012). Однак у численних дослідженнях ПОАК показали ті чи інші переваги перед АВК. У випробуваннях різних препаратів застосовували відмітні критерії ефективності та безпеки, залучали різні популяції хворих на нФП, але не можна не відзначити унікальні особливості апіксабану: він зменшував загальну смертність, а також частку пацієнтів, що переривали антикоагулянтну терапію, порівняно з АВК (Potpara et al., 2012).

Апіксабан – єдиний ПОАК, який порівнювали у межах досліджень не лише з АВК, але й із АСК: ризик великих кровотеч у пацієнтів, які отримували апіксабан, був нижчим, ніж у групі АВК (ARISTOTLE) та зіставний із таким при використанні АСК (AVERROES). Важливо зазначити, що у випробуванні ARISTOTLE як стандартна доза апіксабану 5 мг два рази на добу, так і знижена – 2,5 мг двічі на день сприяли кращому профілю ефективності й безпеки, ніж АВК (Granger et al., 2011). Також на тлі приймання обох доз було продемонстровано подібну ефективність та безпеку в пацієнтів старшого віку (≥ 75 років) (Halvorsen et al., 2014).

Окрім того, спікер зупинився на відмінностях між клінічними дослідженнями ПОАК та реальною клінічною практикою їхнього застосування. У випробуванні GARFIELD, що спиралося на дані світового реєстру пацієнтів із нФП, було виявлено високу частоту призначення ПОАК у нерекордованих низьких або високих дозах, що впливало на ефективність та безпеку терапії. Частка хворих, які необгрунтовано приймали препарат у високих дозах, була найбільшою для ривароксабану, у низьких – апіксабану (Camm et al., 2018).

Нещодавно опубліковані результати дослідження A.J. Camm et al. (2020), в якому були визначені предиктори застосування ПОАК у нерекордованих низьких дозах. Зокрема, це характеристики, які підвищують ймовірність того, що пацієнт необгрунтовано отримуватиме ПОАК у низькій дозі. Серед них жіноча стать, вік ≥ 65 років, цукровий діабет, антитромботична терапія тощо. Особи, які перенесли інсульт або страждали на хронічну хворобу нирок, навпаки, не були схильні до немотивованого зниження дози ПОАК. Лектор навів дані, отримані у Великій Британії: якщо у клінічних дослідженнях, згідно з рекомендаціями, дозу 2,5 мг двічі на добу отримують близько 5% хворих групи апіксабану, то в реальній клінічній практиці – понад 36% (Fay et al., 2016).

За даними L.A. Garcia Rodríguez et al. (2019), також отриманими у Великій Британії, апіксабан у низькій дозі приймають 21,6% пацієнтів, яким він призначений. При цьому невмотивовано знижені дози апіксабану призначають значно частіше, ніж високі. Дослідження в Польщі показало, що 46,3% хворих на нФП під час виписки з лікарні було призначено ПОАК у зниженій дозі, причому 16,4% – необгрунтовано. На апіксабан припадало 30% знижень дози без належної причини, найчастіше у пацієнтів старшого віку (Jelonek et al., 2018).

О.С. Жарінов також навів результати аналізу даних американського реєстру Orbit-AFII, що включає пацієнтів із нФП. Було виявлено, що 1 із 7 хворих отримує знижену дозу ПОАК, причому в більшості випадків – необгрунтовано. Порівняно з пацієнтами, які використовують терапію в належному стандартному дозуванні, серед тих, хто приймає препарат у необгрунтовано знижених дозах, ризик тромбоемболічних подій підвищується на 56%, смерті – на 161% (Steinberg et al., 2018). Зростання ймовірності смерті внаслідок застосування ПОАК у нерекордованих дозах – як високих, так і низьких, підтверджують результати дослідження A.J. Camm et al. (2020). Аналіз даних данського національного реєстру осіб із нФП також показав, що зниження дози апіксабану до 2,5 мг двічі на добу погіршує ефективність лікування (Nielsen et al., 2017).

Проте варто зазначити, що лікар повинен ставитися до пацієнтів індивідуально та, базуючись на рекомендаціях із застосування препарату, брати до уваги особливості кожного хворого. Так, пацієнти від 80 років (такий вік є фактором, що в комплексі з іншими впливає на зниження дози апіксабану) – дуже гетерогенна категорія, адже особи після 81 та 95 років можуть потребувати різних підходів. Дослідження за участю пацієнтів віком від 65 років показало, що результатом використання апіксабану в рекомендованих дозах є вища концентрація препарату в плазмі, ніж можна очікувати, з огляду на дані клінічних випробувань (Sukumag et al., 2019).

Основна мета застосування ПОАК – запобігання інсульту та іншим тромботичним ускладненням у пацієнтів із нФП. Зменшення дози ПОАК заради зниження ризику кровотеч має бути обгрунтованим. Інструментом, рекомендованим у настанові ESC (2020) щодо діагностики та лікування пацієнтів із нФП, є шкала HAS-BLED, яка дозволяє (Hindricks et al., 2020):

- виявити пацієнтів із низьким ризиком, яким можуть бути призначені ПОАК у стандартних дозах;
- визначити частоту медичного спостереження для хворих із підвищеним ризиком;
- проводити модифікацію факторів ризику кровотеч;
- встановити тривалість комбінованої антитромботичної терапії за її потреби (наприклад, після черезшкірного коронарного втручання).

Насамкінець професор О.Й. Жарінов зауважив, що згідно з даними рандомізованих клінічних досліджень, ефекти від застосування ПОАК у знижених і стандартних дозах є еквівалентними, але оптимального балансу ефективності/безпеки можна досягти при зменшенні дозування лише за визначеними критеріями (Steinberg et al., 2018).

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0114