

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

На даний час фібриляцію передсердь (ФП) розглядають як аритмію, що має широкий спектр негативних наслідків, пов'язаних з істотним погіршенням якості життя та значним підвищенням частоти серйозних ускладнень і смерті. Сучасним аспектам лікування ФП був присвячений науково-практичний симпозіум «Нові можливості антитромботичної терапії пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь після перенесеного гострого коронарного синдрому та/або черезшкірного коронарного втручання», що відбувся у межах XX Національного конгресу кардіологів 25-27 вересня 2019 року (м. Київ).



Еволюції наукових даних з антикоагулянтної терапії в пацієнтів із неклапанною ФП (НКФП) присвятив доповідь керівник експертного консультативно-діагностичного лікувального центру життєзагрозових і рідкісних аритмій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов. Лектор зазначив, що терапія ФП та гострого коронарного синдрому (ГКС) певною мірою зумовлена особливостями тромбоутворення. Зокрема, при ФП швидко виникає червоний тромб із фібрину, тоді як при ГКС — білий тромб із тромбоцитів, фібрину та лейкоцитів. Відповідно, підходи до лікування червоного та білого тромбу є абсолютно різними. Зокрема, йдеться про антикоагулянтну терапію для червоного тромбу та антитромбоцитарну — для білого.

Із цього приводу Олег Сергійович навів результати подвійного сліпого дослідження AVERROES, що було сплановане для оцінки ефективності та безпеки апіксабану в дозі 5 мг двічі на добу порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) по 81-324 мг/добу в пацієнтів із НКФП, у яких неможливе застосування антагоністів вітаміну К (АВК). У випробуванні взяли участь 5599 хворих із 522 медичних центрів (36 країн). Отримані результати свідчать, що апіксабан знижував ризик інсульту й системних емболій ефективніше, ніж АСК, в осіб із ФП, яким не показана терапія варфарином. При цьому не відзначено підвищення частоти великих або внутрішньочерепних кровотеч. Випробування було передчасно зупинене через значні переваги лікування апіксабаном, який асоціювався з 55% зниженням первинних кінцевих точок (інсультів і системних емболій) за період спостереження 1,1 року. Таким чином, порівняльне дослідження апіксабану та АСК продемонструвало зниження ризику інсульту та системної емболії без зростання вірогідності появи кровотеч у хворих на НКФП (Connolly et al., 2011).

Результати випробування AVERROES збігаються з даними щодо статистично значущого зниження смертності, отриманими у процесі багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження ARISTOTLE (Granger et al., 2011). Загалом під спостереженням перебував 18 201 пацієнт із 1034 лікувальних закладів у 39 країнах (зокрема в Україні). Дослідники мали на меті порівняти ефективність та безпеку апіксабану та варфарину в попередженні інсульту й системних тромбоемболій в осіб із ФП.

Пацієнти приймали апіксабан по 5 мг двічі на добу. Дозу 2,5 мг два рази на добу призначали у підгрупі осіб, що мали ≥ 2 із таких характеристик, як вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг або концентрація креатиніну в крові ≥ 133 мкмоль/л. Варфарин застосовували у вигляді таблеток по 2 мг, дозу підбирали з метою досягнення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) від 2,0 до 3,0. Хворі, які раніше приймали АВК, мали припинити використання відповідного антикоагулянту за три дні до рандомізації, а лікування досліджуванним препаратом починали при досягненні МНВ 2,0.

Як первинну кінцеву точку оцінювали частоту розвитку ішемічного/геморагічного інсульту або системної тромбоемболії. Вторинною кінцевою точкою ефективності була смерть від будь-якої причини. Велику кровотечу розглядали як первинну кінцеву точку безпеки, тоді як вторинну становила комбінована точка великих та малих кровотеч.

У групі апіксабану порівняно з такою варфарину відзначали зниження загальної летальності (сягала 3,52 і 3,94% на рік відповідно). Смерть через ускладнення серцево-судинних захворювань (включно з такою від геморагічного інсульту) при застосуванні апіксабану та варфарину становила 1,8 та 2,02% на рік відповідно, а від причин, не пов'язаних із кардіоваскулярними патологіями (включно із летальними кровотечами, крім випадків унаслідок геморагічного інсульту), — 1,14 і 1,22% на рік відповідно. Крім того, у групі апіксабану порівняно з використанням варфарину відзначали тенденцію до зниження частоти розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Було встановлено, що застосування апіксабану значно знижувало частоту кровотеч. Поширеність тяжких кровотеч, які діагностували відповідно до критеріїв Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH), у групах апіксабану та варфарину досягала 2,13 і 3,09% на рік відповідно.

Відповідно до критеріїв GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) й TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), у дослідженні ARISTOTLE при використанні апіксабану порівняно з варфарином зниження частоти розвитку тяжких кровотеч було ще виразнішим (Granger et al., 2011). Частота виникнення внутрішньочерепних крововиливів у групах апіксабану та варфарину становила 0,33 і 0,80% на рік відповідно ($p < 0,001$), будь-якої кровотечі — 18,1 і 25,8% на рік відповідно; абсолютне зниження ризику будь-якої кровотечі при прийманні апіксабану порівняно з варфарином досягало 7,7% ($p < 0,001$). Результати модифікованого аналізу чутливості, отримані за весь період лікування, підтвердили дані щодо зниження відносного ризику розвитку тяжких кровотеч при використанні апіксабану порівняно з варфарином на 27% ($p < 0,001$) (Granger et al., 2011).

Також за даними Granger et al. (2011), якщо розглядати інші результати щодо безпеки, то поширеність небажаних явищ у групах апіксабану та варфарину була майже однаковою (81,5 та 83,1% випадків відповідно). Частота порушення біохімічних показників функції печінки та розвитку тяжких побічних ефектів, пов'язаних із захворюванням печінки, була подібною в обох групах. Загалом у дослідженні ARISTOTLE апіксабан продемонстрував прийнятний профіль безпеки і відсутність несподіваних побічних реакцій. Частота відміни апіксабану була нижчою за таку в групі варфарину: 25,3 проти 27,5% ($p = 0,001$).

Таким чином, дослідники ARISTOTLE дійшли висновку, що в осіб із ФП приймання апіксабану є ефективнішим порівняно із застосуванням варфарину для профілактики інсульту або емболії судин великого кола кровообігу. Також лікування апіксабаном супроводжується нижчою частотою розвитку значних кровотеч та смерті через будь-які причини (Granger et al., 2011).

В оновлених рекомендаціях Американської асоціації серця, Американського коледжу кардіології та Товариства серцевого ритму (AHA/ACC/HRS, 2019) для пацієнтів із ФП наголошено, що на сьогодні наявні чотири нові оральні антикоагулянти (НОАК), які вивчали у рандомізованих клінічних випробуваннях порівняно з варфарином. Було показано принаймні не меншу ефективність щодо комбінованої точки інсульт/системні емболії. Препарати, в яких ефективність поєднується з високим профілем безпеки, рекомендовані як перша лінія терапії. Водночас для пацієнтів із ФП, у котрих показник за шкалою для оцінки ризику ішемічного інсульту та системної тромбоемболії при ФП (CHA₂DS₂-VASc) становить ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок, наявна хронічна хвороба нирок (ХХН) на останній стадії (кліренс креатиніну [КК] ≤ 15 мл/хв) або тих, що знаходяться на діалізі, доцільно призначати варфарин (МНВ 2,0-3,0) або апіксабан для пероральної антикоагуляції (AHA/ACC/HRS, 2019).

Лектор звернув увагу на те, що сьогодні існує своєрідне «правило АВК» для апіксабану, а саме: А (age) — вік ≥ 80 років, В (body) — маса тіла ≤ 60 кг, С (creatinine in serum) — рівень креатиніну в сироватці ≥ 133 мкмоль/л. За наявності двох критеріїв та/або при КК 15-29 мл/хв дозу апіксабану має бути знижено до 2,5 мг двічі на добу.

Антитромботичну терапію після перенесеного ГКС та/або ЧКВ в осіб із ФП вивчали у випробуванні AUGUSTUS (Lopes et al., 2019), результати якого було оголошено у березні 2019 р. Це найбільше дослідження з оцінки безпеки застосування апіксабану (Еліквіс) порівняно з АВК у пацієнтів із поєднанням НКФП після ГКС та/або ЧКВ, яким показані антикоагулянти та антиагреганти.

У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні з факторіальним дизайном два на два AUGUSTUS оцінювали безпеку та ефективність стандартної дози апіксабану порівняно з АВК, а також низької дози АСК порівняно із плацебо на тлі супутньої терапії із застосуванням інгібітора P2Y₁₂ упродовж шести місяців в осіб із НКФП та нещодавно перенесеним ГКС та/або ЧКВ. Також у це випробування було залучено широкую популяцію хворих: пацієнти із НКФП після ГКС, які лікувалися медикаментозно чи отримували ЧКВ, а також ті, хто проходив планове ЧКВ.

Лектор зауважив, що дослідження AUGUSTUS мало певні передумови:

- пацієнти із НКФП, які нещодавно перенесли ГКС та/або ЧКВ, потребують антикоагулянтного лікування для зниження ризику інсульту на тлі НКФП та додаткової моно- або подвійної антитромботичної терапії для зменшення вірогідності ішемічних подій на тлі ГКС або ЧКВ;
- комбінування цих схем лікування підвищує ризик кровотеч;
- оптимальної комбінованої терапії антикоагулянтами та антитромботичними препаратами зі збалансованим ризиком кровотеч і тромбозу не існує.

При цьому було озвучено дві незалежні гіпотези. Відповідно до першої, апіксабан має не меншу або більшу ефективність, ніж АВК для комбінованого результату значної або клінічно суттєвої невеликої кровотечі за критеріями ISTH у пацієнтів із НКФП, які перенесли ГКС та/або потребують ЧКВ і супутнього антикоагулянтного лікування. Інша гіпотеза полягала в тому, що антитромботична терапія лише інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів є дієвшою за подвійну інгібіторами P2Y₁₂ та АСК для комбінованого результату значної або клінічно суттєвої невеликої кровотечі за критеріями ISTH у пацієнтів із НКФП, які перенесли ГКС та/або потребують ЧКВ і супутнього антикоагулянтного лікування.

У процесі досліджень було встановлено, що в осіб із НКФП та нещодавно перенесеним ГКС та/або ЧКВ застосування антитромботичної терапії (апіксабан + інгібітори рецепторів P2Y₁₂ з/без АСК) привело до зниження частоти кровотеч, летальних випадків або госпіталізації порівняно зі схемами лікування на основі АВК та інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ з/без АСК. При цьому частота летальних або ішемічних подій при зазначених терапевтичних підходах виявилася однаковою. Ризик кровотечі був значно вищим при використанні АСК у комбінації з антикоагулянтом та інгібітором

рецепторів P2Y₁₂ порівняно зі схемою лікування на основі інгібітора рецепторів P2Y₁₂ + антикоагулянт без АСК.

Результати дослідження показали, що апіксабан приводив до меншої частоти виникнення як кровотечі, так і кумулятивної точки — летальності або госпіталізації, ніж АВК. Загальна частота розвитку ішемічних подій була схожою у двох групах. АСК асоціювалася з вищою частотою появи кровотеч, ніж плацебо, а смерті або госпіталізації та ішемічних подій — схожою в обох групах. Режим із застосуванням клопидогрелю з апіксабаном у дозі, що призначають для профілактики інсульту, без АСК, не був пов'язаний із надмірними побічними явищами і виявився ефективним у групі пацієнтів із високим ризиком тромбозу.



Провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Олег Ігорович Іркін додав, що при НКФП ризик інсульту та тромбозу є дуже високим. Водночас наявність будь-якої ФП збільшує вірогідність ішемічних подій та кровотеч. Своєю чергою, ГКС та ЧКВ також є факторами ризику розвитку інфаркту та тромбозу, при цьому саме втручання та антикоагулянтна чи антитромбоцитарна терапія підвищують імовірність кровотечі. Отже, тактика ведення пацієнтів із НКФП, що перенесли ЧКВ, має постійно балансувати між ризиком тромбозу та кровотеч (Lip et al., 2018).

Близько 30 років тому варфарин увійшов у практику лікування ФП, що було зумовлено зниженням ризику розвитку інсульту та тромбоемболічних ускладнень майже на 60%. Але вже 2012 р. європейські вчені висловили позицію щодо небезпеки потрійної терапії з варфарином у пацієнтів із ГКС та вимагали якомога швидше розглянути можливість використання НОАК (зокрема, дабігатрану й ривароксабану) при ГКС та ФП (De Caterina et al., 2012).

Наступним кроком стало обмеження застосування варфарину та потрійного лікування, зокрема, після нашумілого дослідження WOEST. У ньому призначення подвійної терапії порівняно з потрійною знижувало частоту розвитку будь-яких кровотеч, тоді як під час потрійного лікування кровотечі починали наростати протягом перших 30 днів приймання препаратів (Dewilde et al., 2013).

У дослідженні PIONEER AF-PCI порівнювали два антитромботичні режими, що включали нижчі дози ривароксабану, ніж рекомендовані для запобігання ризику інсульту в пацієнтів із НКФП (15 мг/добу ривароксабану з інгібітором P2Y₁₂ або 2,5 мг двічі на добу ривароксабану з АСК та інгібітором P2Y₁₂, із переходом на 15 мг/добу ривароксабану з АСК, коли припиняли застосування інгібітора P2Y₁₂) та АВК із подвійною антитромбоцитарною терапією. Частота кровотеч була значно нижчою у разі використання двох режимів ривароксабану, ніж АВК, а також не спостерігалось суттєвого підвищення ризику ішемічних подій, інсульту або тромбозу стента (Gibson et al., 2016).

У дослідженні REDUAL PCI порівнювали два антитромботичні режими, що включали затверджені дози дабігатрану для профілактики інсульту й системної емболії у хворих на НКФП (150 чи 110 мг двічі на добу) та інгібітор P2Y₁₂, із варфарином і подвійною антитромбоцитарною терапією. Показники частоти кровотеч були значно нижчими при застосуванні кожного з режимів дабігатрану, ніж варфарину з подвійною антитромбоцитарною терапією, ризик ішемічних подій також не був суттєво вищим. У вищезгадані дослідження ривароксабану, дабігатрану включили пацієнтів із коронарною хворобою серця, які проходили ЧКВ у зв'язку з гострим ГКС або планове ЧКВ, та виключили тих, хто отримував лише медичне лікування для ГКС (Cannon et al., 2017).

Врешті-решт у дослідженні AUGUSTUS вперше порівнювали НОАК із варфарином у подвійному та потрійному лікуванні, де апіксабан показав більшу ефективність. До того ж у пацієнтів із ГКС та/або ЧКВ, які отримували антикоагулянтну терапію, застосування апіксабану в дозі 5 мг двічі на добу було безпечним і ефективним режимом, що мало перевагу над АВК. До того ж подвійна антикоагулянтна терапія без АСК привела до зниження ризику кровотеч на 47% порівняно із потрійною (Lopes et al., 2019).

Дослідження AUGUSTUS підтверджує безпеку та ефективність апіксабану в порівнянні з антагоністом вітаміну К, у дозі, рекомендованій для пацієнтів з нФП, і демонструє достовірне зниження ризику кровотеч, смертності та повторних госпіталізацій при відмові від аспірину, без підвищення ризику повторних коронарних подій.

Отже, вперше було продемонстровано, що найоптимальніший результат забезпечує застосування апіксабану із плацебо.

Із цього приводу доповідь зазначив, що оновлений консенсусний документ північноамериканських експертів різко обмежує перипроцедурне використання потрійної антитромбоцитарної терапії: лише за великого ризику ішемічних (коронарних) подій допускається її продовження на термін до одного місяця, тоді як надалі рекомендоване подвійне лікування з НОАК (Angiolillo et al., 2018).

Таким чином, з огляду на наведені дані можна дійти висновку, що результати останніх досліджень, цілком ймовірно, стануть підґрунтям для оптимізації антитромботичної терапії в пацієнтів із ФП.

Підготувала **Олександра Демецька**

Стаття друкується за підтримки компанії «Пфайзер»
PP-ELI-UKR-0045

ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ, ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?



Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс – єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання **ефективності**
та **безпеки** при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 3, по 6 або по 10 блистерів у паціє з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсультів та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквісу може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморрагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками важкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоелективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р.

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

