

Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії

Витяг із рекомендацій (2016)

Робоча група експертів Асоціації кардіологів України, Асоціації з невідкладної кардіології, Асоціації судинних хірургів, Асоціації кардіохірургів, Асоціації пульмонологів, Асоціації анестезіологів-реаніматологів України

Робоча група:

член-кор. НАМН України, проф. О.М. Пархоменко – модератор;
член-кор. НАМН України, проф. К.М. Амосова; академік НАМН України, проф. Г.В. Дзяк;
академік НАМН України, проф. В.М. Коваленко; член-кор. НАМН України, проф. В.З. Нетяженко;
член-кор. НАМН України, проф. Б.М. Тодуров; проф. Л.Г. Воронков; проф. О.А. Коваль; проф. М.П. Копиця;
проф. О.А. Крикунов; проф. О.А. Лоскутов; проф. В.К. Ташук; проф. В.Й. Целуйко; проф. Л.М. Чернуха;
проф. А.І. Ячнік; д. мед. н. О.І. Іркін; д. мед. н. С.М. Кожухов; к. мед. н. Б.І. Голобородько; к. мед. н. Я.М. Лутай

Цей документ складено відповідно до настанов Європейсько-го товариства кардіологів (ESC), присвячених питанням терапії тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Чинність багатьох положень цих настанов не втратила дійсності чи навіть отримала додаткове підтвердження, однак нові дані розширили й певним чином змінили наші знання, що стосуються оптимальної діагностики, оцінки та лікування пацієнтів із ТЕЛА.

РОЗДІЛ 5. ЛІКУВАННЯ В ГОСТРІЙ ФАЗІ (СКОРОЧЕНО)

5.2. АНТИКОАГУЛЯЦІЯ

У пацієнтів із гострою ТЕЛА рекомендовано проводити антикоагулянтну терапію з метою профілактики ранньої смертності та рецидивів симптомної чи фатальної венозної тромбоемболії (ВТЕ). Стандартна тривалість антикоагулянтної терапії має становити щонайменше 3 міс. Лікування в гострій фазі під час цього періоду включає парентеральне введення антикоагулянтів (нефракційований гепарин – НФГ, низькомолекулярний гепарин – НМГ або фондапаринукс) упродовж перших 5-10 днів. Терапію антагоністами вітаміну К (АВК) слід розпочинати на тлі парентерального введення гепарину. Як альтернатива АВК – після завершення курсу гепаринів антикоагулянтну терапію можна продовжити одним із нових пероральних антикоагулянтів (апіксабан, дабігатран, ривароксабан).

Якщо з нових пероральних антикоагулянтів для антикоагулянтної терапії ТЕЛА застосовують ривароксабан або апіксабан, то пероральну терапію одним із цих препаратів можна розпочинати одразу чи через 1-2 доби після введення НФГ, НМГ або фондапаринуксу. В останньому випадку лікування в гострій фазі передбачає збільшення дози перорального антикоагулянту протягом перших 3 тиж (для ривароксабану) чи впродовж перших 7 днів (для апіксабану).

Іноді може виникнути потреба в подовженні періоду антикоагулянтної терапії понад перші 3 міс або навіть на невизначений час із метою вторинної профілактики, що можливо після оцінки співвідношення ризику рецидивів і ризику розвитку кровотеч у кожного окремого пацієнта.

5.2.1. Парентеральна антикоагулянтна терапія

У хворих із високою чи середньою ймовірністю розвитку ТЕЛА парентеральну антикоагулянтну терапію слід розпочинати до отримання результатів діагностичних тестів. Швидкої антикоагуляції можна досягнути за допомогою парентерального введення антикоагулянтів, зокрема внутрішньовенної інфузії НФГ, підшкірного введення НМГ або фондапаринуксу. НМГ і фондапаринукс під час проведення початкової антикоагуляції при ТЕЛА мають переваги перед НФГ, оскільки застосування цих препаратів пов'язане з меншим ризиком розвитку масивних кровотеч і гепарин-індукованої тромбоцитопенії.

Табл. 1. НМГ і пентасакхариди (фондапаринукс), затверджені для лікування ТЕЛА

Препарат	Доза	Інтервал
Еноксапарин	1,0 мг/кг або 1,5 мг/кг ^a	Кожні 12 год 1 р/добу ^a
Тинзапарин	175 МО/кг	1 р/добу
Дальтепарин	100 МО/кг ^b або 200 МО/кг ^b	Кожні 12 год ^b 1 р/добу ^b
Надропарин ^c	86 МО/кг або 171 МО/кг	Кожні 12 год 1 р/добу
Фондапаринукс	5 мг (маса тіла <50 кг) 7,5 мг (маса тіла – 50-100 кг) 10 мг (маса тіла >100 кг)	1 р/добу

Примітки: Усі дози вводять підшкірно.

МО – міжнародні одиниці.

^a Уведення еноксапарину 1 р/добу в дозі 1,5 мг/кг затверджене для застосування в межах стаціонарного лікування ТЕЛА у США та деяких, проте не в усіх, країнах Європи.

^b В онкохворих дальтепарин застосовують у дозі 200 МО/кг маси тіла (максимум 18 тис. МО) 1 р/добу протягом 1 міс, після чого лікування продовжують введенням 150 МО/кг препарату 1 р/добу впродовж 5 міс. Після завершення цього періоду слід продовжувати антикоагулянтну терапію АВК або НМГ протягом невизначеного часу або до виликування раку.

^c Надропарин затверджений для застосування при лікуванні ТЕЛА в деяких, проте не в усіх, країнах Європи.

Табл. 2. Огляд клінічних досліджень III фази, в яких для лікування у гострій фазі застосовували НОАК, і стандартна тривалість антикоагулянтної терапії після ВТЕ

Препарат	Дослідження	Дизайн	Терапія та дози	Тривалість	Кількість пацієнтів	Дані щодо ефективності (результати)	Дані щодо безпеки (результати)
Дабігатран	RE-COVER	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	Еноксапарин/дабігатран (150 мг 2 р/добу) ^a або еноксапарин/варфарин	6 міс	2539 пацієнтів із гострою ВТЕ	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,4% на тлі дабігатрану та 2,1% на тлі варфарину	Масивні кровотечі: 1,6% на тлі дабігатрану та 1,9% на тлі варфарину
	RE-COVER II	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	Еноксапарин/дабігатран (150 мг 2 р/добу) ^a або еноксапарин/варфарин	6 міс	2589 пацієнтів із гострою ВТЕ	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,3% на тлі дабігатрану та 2,2% на тлі варфарину	Масивні кровотечі: у 15 пацієнтів на тлі дабігатрану та у 22 пацієнтів на тлі варфарину
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT	Відкрите	Ривароксабан (15 мг 2 р/добу 3 тиж, тоді 20 мг 1 р/добу) або еноксапарин/варфарин	3, 6 або 12 міс	3449 пацієнтів із гострим ТГВ	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,1% на тлі ривароксабану та 3,0% на тлі варфарину	Масивна чи клінічно значуща невелика кровотеча: 8,1% на тлі ривароксабану та 8,1% на тлі варфарину
	EINSTEIN-PE	Відкрите	Ривароксабан (15 мг 2 р/добу 3 тиж, тоді 20 мг 1 р/добу) або еноксапарин/варфарин	3, 6 або 12 міс	4832 пацієнти з гострою ТЕЛА	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,1% на тлі ривароксабану та 1,8% на тлі варфарину	Масивна чи клінічно значуща невелика кровотеча: 10,3% на тлі ривароксабану та 11,4% на тлі варфарину
Апіксабан	AMPLIFY	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	Апіксабан (10 мг 2 р/добу протягом 7 днів, тоді 5 мг 2 р/добу) й еноксапарин/варфарин	6 міс	5395 пацієнтів із гострою формою ТГВ або ТЕЛА	Рецидиви ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,3% на тлі апіксабану та 2,7% на тлі варфарину	Масивні кровотечі: 0,6% на тлі апіксабану та 1,8% на тлі варфарину
Едоксабан	Hokusai-VTE	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	НМГ/едоксабан (60 мг 1 р/добу; 30 мг 1 р/добу при кліренсі креатиніну 30-50 мл/хв або масі тіла <60 кг) і НФГ або НМГ/варфарин	Змінна, 3-12 міс	8240 пацієнтів із гострою формою ТГВ та/або ТЕЛА	Рецидиви ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 3,2% на тлі едоксабану та 3,5% на тлі варфарину	Масивна чи клінічно значуща невелика кровотеча: 8,5% на тлі едоксабану та 10,3% на тлі варфарину

Примітки. ТГВ – тромбоз глибоких вен.
^a Затверджені дози дабігатрану становлять 150 мг 2 р/добу та 110 мг 2 р/добу.

Натомість у пацієнтів із можливим проведенням первинної реперфузії та у хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або серйозним ожирінням рекомендовано застосовувати НФГ. Ці рекомендації складено, зважаючи на короткий період напіввиведення НФГ, просту систему проведення моніторингу антикоагулянтної дії препарату та можливості швидкої нейтралізації за допомогою протаміну. Дозу НФГ підбирають з урахуванням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).

У таблиці 1 представлено НМГ, затверджені для лікування гострої ТЕЛА. Застосування НМГ, як правило, не потребує постійного моніторингу анти-Ха-активності (рівень анти-Ха), проте це буває доцільно під час вагітності. Максимальні значення можуть бути отримані при вимірюванні анти-Ха-активності через 4 год після останньої ін'єкції, мінімальні значення – безпосередньо перед введенням наступної дози НМГ; при цьому цільове значення анти-Ха-активності становить 0,6-1,0 МО/мл при застосуванні препарату 2 р/добу й 1,0-2,0 МО/мл при введенні 1 р/добу.

Фондапаринукс – селективний інгібітор фактора Ха, який вводять підшкірно 1 р/добу в підбраній згідно з масою тіла дозі без необхідності проведення моніторингу. Підшкірне введення фондапаринуксу протипоказане пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), що зумовлено здатністю препарату до накопичення та підвищення ризику кровотеч. Накопичення також спостерігається в пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв), тому в таких хворих дозу фондапаринуксу слід зменшити на 50%.

5.2.2. Антагоністи вітаміну К

Пероральні антикоагулянти слід починати застосовувати якомога раніше, бажано в той самий день, що й парентеральні антикоагулянти. АВК вважали золотим стандартом пероральної антикоагулянтної терапії понад 50 років, а варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, феніндіон і флундіон залишаються найпоширенішими антикоагулянтами, які призначають при ТЕЛА. Антикоагулянтну терапію із застосуванням НФГ, НМГ або фондапаринуксу слід продовжувати до моменту, коли показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) не становитиме 2,0-3,0 протягом двох днів поспіль.

Результати останніх досліджень свідчать про те, що застосування фармакогенетичних тестів додатково до клінічних параметрів, імовірно, не покращує якості антикоагуляції. Крім того, результати досліджень дають змогу висунути припущення, що визначення доз на підставі клінічних даних пацієнтів, можливо, має переваги перед застосуванням фіксованих ударних режимів дозувань, і вказують на необхідність приділити особливу увагу поліпшенню інфраструктури антикоагулянтної терапії шляхом оптимізації процедур, пов'язаних із визначенням показника МНВ, із забезпеченням зворотного зв'язку з пацієнтом та індивідуального підбору доз.

5.2.3. Нові пероральні антикоагулянти

Відомості щодо дизайну та основних результатів клінічних досліджень III фази, присвячених питанням терапії в гострій фазі та стандартної тривалості антикоагуляції після ТЕЛА чи ВТЕ із застосуванням нових пероральних антикоагулянтів, що не залежать від вітаміну К (НОАК), узагальнено в таблиці 2.

Результати досліджень із застосування НОАК для лікування ВТЕ свідчать, що ці препарати не поступаються за ефективністю стандартним режимам із використанням гепарину/АВК і, можливо, є більш безпечними (зокрема, стосовно ризику розвитку масивних кровотеч). НОАК наразі можна розглядати як альтернативу стандартним режимам лікування. На момент публікації цих настанов ривароксабан, дабігатран та апіксабан були затверджені в Україні для застосування при лікуванні ВТЕ.

У пацієнтів із проміжним низьким та низьким ризиком можна як початкове лікування вже з першої доби застосовувати ривароксабан (дослідження EINSTEIN-DVT і EINSTEIN-PE) або апіксабан (дослідження AMPLIFY). Якщо попередньо для лікування використовували варфарин, то під час призначення НОАК його слід відмінити. Разом застосовувати ці препарати протипоказано.

Режим дозування ривароксабану при ВТЕ – 15 мг 1 р/добу впродовж 3 тиж (15 мг 2 р/добу 21 день). Тоді для вторинної профілактики – 20 мг 1 р/добу під час вечері, незалежно від віку та кліренсу креатиніну.

Режим дозування апіксабану при ВТЕ – 10 мг 2 р/добу сім днів у пацієнтів невисокого ризику зі стабільною гемодинамікою. Після того – підтримувальна доза 5 мг 2 р/добу.

Нові пероральні антикоагулянти можна застосовувати й після початкової парентеральної антикоагуляції в усіх категоріях хворих на ТЕЛА. Препарат приймають замість наступної ін'єкції.

Дабігатрану етикселат призначають тільки після ініціального курсу щонайменше 5 днів НМГ. Режим дозування дабігатрану етикселату при ВТЕ – 150 (110) мг 2 р/добу (доза залежить від віку та функції нирок, попереднього прийому верапамілу).

З огляду на безпеку (зменшення кількості кровотеч) схем антикоагулянтної терапії, які включають нові пероральні антикоагулянти (ривароксабан, дабігатран, апіксабан), їхнє застосування є пріоритетним порівняно з АВК.

5.3. ТРОМБОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ

Тромболітична терапія (ТЛТ) при гострій ТЕЛА забезпечує більш швидке відновлення кровопостачання легень, ніж антикоагулянтна з використанням лише НФГ. Оперативне усунення легеневої обструкції приводить до швидкого зменшення тиску та судинного опору в легеневій артерії, що супроводжується поліпшенням функції правого шлуночка (ПШ). Покращення показників гемодинаміки внаслідок тромболізу обмежується першими кількома днями й уже через тиждень після лікування не спостерігається.

Табл. 3. Затверджені схеми лікування ТЕЛА тромболітичними засобами

Тромболітичні засоби	Звичайний режим	Прискорений режим
Стрептокіназа	50 тис. Од за 30 хв, тоді 100 тис. Од/год протягом 12-24 год	1,5 млн Од протягом 2 год
Альтеплаза	100 мг протягом 2 год	0,6 мг/кг протягом 15 хв (максимальна доза – 50 мг)

Схема застосування стрептокінази

Болюсне введення 80 ОД/кг маси тіла гепарину (якщо не вводили) з подальшою внутрішньовенною інфузією 1,5 млн ОД стрептокінази в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 30–60 хв. Відновлення введення гепарину через 4 год після закінчення інфузії стрептокінази.

Схема введення альтеплази — прискорений режим

Загальну дозу 100 мг слід увести протягом 2 год. Найпоширенішим є досвід застосування в такому режимі: 10 мг внутрішньовенно струминно протягом 1–2 хв, 90 мг як внутрішньовенна інфузія протягом 2 год. Єдиним фібринолітичним режимом, схваленим Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для використання в осіб із масивною ТЕЛА, є введення альтеплази (тканинний активатор плазміногена) у дозі 100 мг протягом 2 год.

Для пацієнтів із масою тіла <65 кг загальна доза не має перевищувати 1,5 мг/кг.

Болюсне введення 5000 ОД гепарину, тоді болюсно 15 мг препарату з наступною інфузією 0,75 мг/кг протягом 30 хв (не більш як 50 мг) і 0,5 мг/кг до 35 мг дози, що залишилася (загальна доза — 100 мг) протягом наступних 60 хв на тлі паралельної інфузії гепарину, яка не закінчується й після введення.

Схема болюсного введення тканинного активатора плазміногена (тенектеплази)

Препарат призначають внутрішньовенно болюсно протягом 10 с.

У разі наявності протипоказань до ТЛТ можна проводити лише антикоагулянтну терапію.

Протипоказання для ТЛТ абсолютні:

- перенесений інсульт менш як 6 міс тому;
- нещодавня (близько 3 тиж) черепно-мозкова травма, хірургічне втручання;
- шлунково-кишкова кровотеча менш як 1 міс тому;
- відомі порушення згортання крові;
- розшаровуюча аневризма аорти;
- рефрактерна артеріальна гіпертензія (систолический тиск >200 мм рт. ст., діастолічний — >110 мм рт. ст.);
- для стрептокінази повторне її введення терміном від 5 діб до 6 міс після попереднього застосування;
- післяпологовий період (до 7 днів).

Протипоказання відносні:

- транзиторні порушення мозкового кровообігу менш як 6 міс тому;
- терапія непрямими антикоагулянтами;
- вагітність;
- пункція судин великого діаметра в місці, недоступному для компресії;
- травматична реанімація;
- нещодавня лазеротерапія патології сітківки очного дна.

Схеми прискореного лікування протягом 2 год є ефективнішими, ніж пролонговані інфузії тромболітичних засобів першого покоління протягом 12–24 год.

Інфузії НФГ слід припинити під час застосування стрептокінази, проте можна продовжувати в разі введення тканинного активатора плазміногена. У пацієнтів, які отримують НМГ або фондапаринукс на момент початку проведення тромболізу, НФГ можна вводити тільки через 12 год після останньої

ін'єкції НМГ (у разі застосування 2 р/добу) або через 24 год після останньої ін'єкції НМГ чи фондапаринуксу (в разі використання 1 р/добу). З огляду на ризики кровотечі, пов'язані з тромболізисом, а також можливу необхідність у негайному припиненні терапії гепарином або відміні його антикоагулянтного ефекту, вважається обґрунтованим продовжувати антикоагуляцію із застосуванням НФГ протягом кількох годин після завершення ТЛТ до переходу на НМГ або фондапаринукс.

Препаратом вибору в пацієнтів із підтвердженою ТЕЛА високого ризику є НФГ. НФГ внутрішньовенно болюсно 80 ОД/кг маси тіла (максимальна доза — 4000 ОД) із наступною внутрішньовенною інфузією в дозі 18 ОД/кг/год (максимальна доза — 1000 ОД/год) протягом 24–48 год. Контроль АЧТЧ обов'язковий кожні 6 год (АЧТЧ = 50–70 с або в 2,0–2,5 раза вище початкового). Після болюсного введення гепарину в разі відсутності протипоказань у пацієнтів групи високого та проміжного високого ризику розпочинають процедуру ТЛТ (після підтвердженої ТЕЛА на комп'ютерній томографії (КТ), встановленої дисфункції ПШ, виявленні підвищення рівня біомаркерів).

Під час використання фібринспецифічного тромболітика можливе продовження інфузії НФГ, однак її призупиняють за умови прийняття рішення про застосування стрептокінази.

На час початку проведення тромболізу інфузію НФГ відкладають на 12 год від останнього введення НМГ (за умови застосування НМГ 2 р/добу в лікувальних дозах) або на 24 год (при використанні НМГ або фондапаринуксу 1 р/добу).

Через декілька годин після зупинки системного тромболізу слід відновити й подовжити антикоагуляцію за допомогою НФГ з урахуванням схем переключення з НМГ і фондапаринуксу.

Варфарин призначають із першої доби лікування. Стартова доза варфарину в пацієнтів віком <60 років становить 10 мг/добу та >60 років — 5 мг/добу. Корекцію дози варфарину здійснюють залежно від рівня МНВ упродовж 5–7 діб.

Фібринолітики вводять із застосуванням 2- чи 12-годинного режиму. Більш швидке введення є ефективнішим, однак супроводжується підвищеним ризиком виникнення кровотеч.

Загалом сприятливий ефект від проведення тромболізу спостерігався у понад 90% пацієнтів, про що свідчить покращення клінічних та ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників протягом 36 год. Найоптимальніший ефект досягається під час проведення тромболізу протягом 48 год після виникнення симптому, проте тромболізис також ефективний у хворих із наявністю відповідних симптомів упродовж 6–14 днів.

Результати рандомізованих досліджень, які проводили до 2004 р., свідчать, що тромболізис може асоціюватися зі зменшенням рівня смертності чи рецидивів ТЕЛА в пацієнтів високого ступеня ризику з гемодинамічною нестабільністю. Згідно з нещодавно представленим епідеміологічним звітом, рівень смертності від ТЕЛА в клінічних умовах виявився нижчим у пацієнтів, яким було проведено ТЛТ, аніж у тих, що не отримували такої терапії: відносний ризик (ВР) 0,20; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,19–0,22; $p < 0,0001$. Більшість протипоказань для проведення тромболізу слід вважати умовними в осіб із ТЕЛА високого ступеня ризику, що загрожує їхньому життю.

Клінічна користь від застосування тромболізу за відсутності порушень гемодинаміки на момент госпіталізації протягом багатьох років залишалася дискусійним питанням. Під час рандомізованого дослідження ефективності застосування гепарину порівняно з алтеплазою у 256 пацієнтів із гострою ТЕЛА й нормальним тиском, а також проявами дисфункції ПШ або легеневої гіпертензії, що було підтверджено під час проведення

Табл. 4. Підбір дози НФГ при внутрішньовенному введенні залежно від АЧТЧ

АЧТЧ	Зміна дози
>35 с (у 1,2 разу вище за контроль)	80 ОД /кг у вигляді болюса; збільшити швидкість інфузії на 4 ОД/кг/год
35-45 с (у 1,2-1,5 разу вище за контроль)	40 ОД/кг у вигляді болюса; збільшити швидкість інфузії на 2 ОД/кг/год
46-70 с (у 1,5-2,3 разу вище за контроль)	Без змін
71-90 с (у 2,3 разу вище за контроль)	Знизити швидкість інфузії на 2 ОД/кг/год
>90 с (у 3 рази вище за контроль)	Призупинити інфузію на 1 год, тоді знизити швидкість інфузії на 3 ОД/кг/год

обстеження в клінічних умовах, ЕхоКГ або катетеризації правих камер серця, ТЛТ (переважно вторинний тромболісис) забезпечила зменшення частоти проведення інтенсивної терапії (з 24,6 до 10,2%; $p=0,004$), що не вплинуло на рівень смертності. Нещодавно було опубліковано результати дослідження РЕІТНО, в межах якого вивчали ефективність застосування тромболісису при ТЕЛА. Це мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе випробування проводили з метою порівняння ефективності тромболісису за допомогою одноразового внутрішньовенного болюсного вливання тенектеплази й гепарину (дозування яких було визначено з урахуванням маси тіла пацієнтів) порівняно із плацебо та гепарином. У дослідженні брали участь пацієнти з гострою ТЕЛА, в яких було виявлено дисфункцію ПШ за даними ЕхоКГ або КТ-ангіографії, а також пошкодження міокарда, що підтверджували позитивні результати тесту на тропонін І або Т. Загалом до участі у випробуванні було залучено 1006 пацієнтів. Основний показник ефективності, що включав частоту смертельних подій із будь-яких причин або випадків гемодинамічної декомпенсації / колапсу протягом семи днів після рандомізації, зменшився на тлі застосування тенектеплази (2,6 порівняно з 5,6% у групі плацебо; $p=0,015$; ВР 0,44; 95% ДІ 0,23-0,88). Ефективність тромболісису здебільшого забезпечувалася істотним зменшенням частоти гемодинамічного колапсу (1,6 порівняно з 5,0%; $p=0,002$); рівень смертності протягом семи днів був низьким: 1,2% у групі, в якій застосовували тенектеплазу, й 1,8% у групі плацебо ($p=0,43$). В іншому рандомізованому дослідженні, у процесі якого порівнювали ефективність застосування в пацієнтів із ТЕЛА середнього ступеня ризику тільки НМГ і НМГ + внутрішньовенне болюсне вливання тенектеплази, у групі хворих, що отримували тенектеплазу, встановлено менше несприятливих результатів захворювання, кращі функціональні показники та поліпшення якості життя протягом 3 міс.

ТЛТ супроводжується високим ризиком розвитку масивних кровотеч, зокрема внутрішньочерепних. Згідно з результатами аналізу узагальнених даних досліджень із використанням різних тромболітичних засобів і схем лікування, частота виникнення внутрішньочерепних кровотеч становила 1,9-2,2%. Ризик розвитку геморагічних ускладнень підвищується зі збільшенням віку та за наявності супутніх захворювань. Згідно з даними РЕІТНО, частота геморагічних інсультів після ТЛТ із застосуванням тенектеплази становить 2% (порівняно з 0,2% у групі плацебо) в пацієнтів із ТЕЛА середнього та високого ступенів ризику. Кількість випадків невеликих внутрішньочерепних кровотеч також збільшилася у групі, в якій застосовували препарат тенектеплазу, порівняно з групою плацебо (6,3 та 1,5%; $p<0,001$). Ці результати свідчать про необхідність покращення рівня безпеки ТЛТ у пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення внутрішньочерепної чи іншої

кровотечі, що загрожує життю. У пацієнтів із флотуючими тромбами у правих відділах серця терапевтична ефективність тромболісису залишається суперечливим питанням.

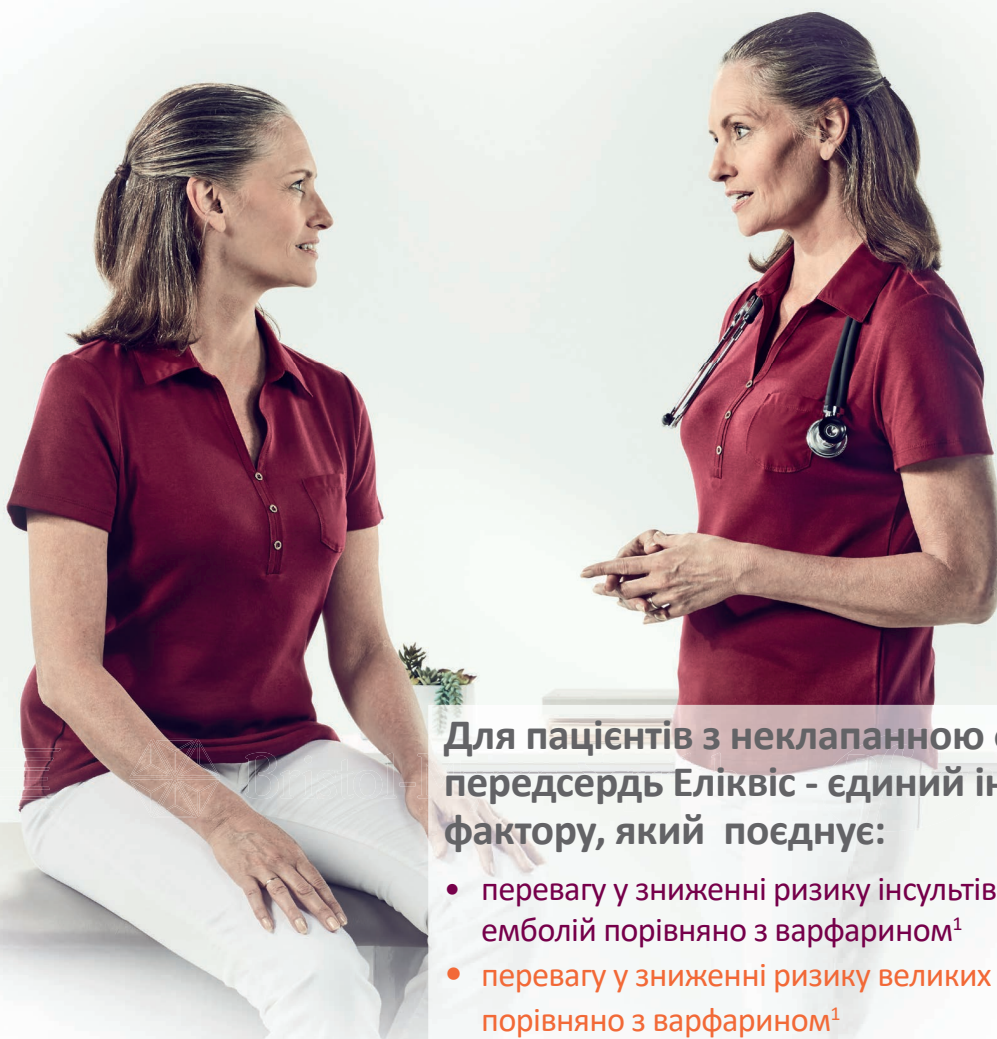
На сьогодні набуто значного досвіду застосування половинної («безпечної») дози тромболітиків у хворих високого ризику кровотеч. Передумовами до такого підходу можуть бути особливості кровопостачання легень (єдиний орган, через який проходить увесь об'єм циркулюючої крові та, відповідно, вся доза фібринолітика, введеного системно), а також висока активність власної фібринолітичної системи в легеневій тканині.

У проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні С. Wang і співавт. у межах обстеження 118 пацієнтів із масивною та субмасивною ТЕЛА не виявили істотних відмінностей між двома режимами альтеплази 50 і 100 мг (інфузія протягом 2 год) за основними показниками ефективності: функція ПШ та динаміка систолічного тиску в легеневій артерії за даними ЕхоКГ; ступінь обструкції легеневих артерій за результатами спіральної КТ; кількість дефектів наповнення за даними вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії. Обидва режими ТЛТ також істотно не відрізнялися за впливом на летальність і ймовірність розвитку повторних ВТЕ. Водночас застосування низькодозового режиму мало тенденцію до більш рідкісного розвитку великих кровотеч (3 порівняно з 10% відповідно; $p=0,288$), особливо в пацієнтів із масою тіла <65 кг (14,8 порівняно з 41,2% відповідно; $p=0,049$).

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні MORETT у 121 хворого із субмасивною ТЕЛА тестували введення «безпечної» дози альтеплази (50 мг у пацієнтів із масою тіла >50 кг або 0,5 мг/кг при масі тіла <50 кг) на тлі «безпечного» режиму антикоагулянтної терапії порівняно зі стандартними дозами антикоагулянтів. Проведення ТЛТ привело до достовірного зниження ймовірності розвитку первинної кінцевої точки (повторна ТЕЛА + легенева гіпертензія) через 28 міс спостереження ($p<0,001$). У групі ТЛТ також достовірно рідше спостерігалися випадки смерті й повторних ВТЕ (1,6 порівняно з 10%; $p=0,0489$), а також істотно скорочувалися терміни перебування пацієнта у стаціонарі ($p<0,001$). У дослідженні MORETT великі кровотечі не були зареєстровані в жодній із груп, тобто застосування «безпечної» дози тромболітика не супроводжувалося збільшенням ризику кровотеч порівняно з антикоагулянтною терапією.

Отже, в пацієнтів із високим ризиком кровотеч, зокрема в осіб із масою тіла <65 кг та віком >75 років і з показаннями для проведення ТЛТ, при ТЕЛА можна використовувати половинну (50 мг) дозу альтеплази, яку вводили внутрішньовенно протягом 2 год.

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 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.** **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 інсульту 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 постгеморагічної 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 і 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 СYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним 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 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.

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.

PP-ELI-UKR-0042

Pfizer