

ПОАК у пацієнтів із фібриляцією передсердь і супутньою хронічною хворобою нирок або печінки: рекомендації EHRA 2021

Згідно із сучасними рекомендаціями, оральні антикоагулянти, котрі не є антагоністами вітаміну К (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, ПОАК), розглядають як антикоагулянти першої лінії для запобігання інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Порівняно з антагоністами вітаміну К, як-от варфарин, ПОАК (апіксабан, едоксабан, ривароксабан, дабігатран) мають покращене співвідношення ефективності/безпеки та передбачуваний антикоагулянтний ефект без необхідності регулярного моніторингу коагуляції. Європейська асоціація ритму серця (European Heart Rhythm Association, EHRA) нещодавно представила оновлені настанови з використання ПОАК у пацієнтів із ФП. У цій публікації наведені особливості застосування ПОАК у пацієнтів із ФП, які страждають на хронічну хворобу нирок (ХХН) або хронічну хворобу печінки (ХХП).

ПОАК у пацієнтів із ХХН

Фібриляція передсердь і ХХН є поширеними коморбідними захворюваннями. ФП створює передумови для виникнення та прогресування ХХН, і навпаки, частота випадків ФП зростає в пацієнтів зі зниженою функцією нирок. У хворих із ФП і супутньою ХХН спостерігають підвищений рівень захворюваності та смертності, що зумовлено високим ризиком тромбоемболії та кровотечі, а також складністю стратифікації ризику й лікування. Оцінка функції нирок є особливо актуальною, адже всі чотири наявні ПОАК частково виводяться нирками: дабігатран має найвищий відсоток виведення нирками (близько 80%); едоксабан – 50%, ривароксабан – 35%, апіксабан – 27%.

У таблиці представлені критерії діагностики ХХН, визначення функції нирок і категорії ниркової дисфункції.

Терапія оральними антикоагулянтами (ОАК) у пацієнтів із тяжкою ХХН (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв)

На сьогодні немає переконливих даних рандомізованих клінічних досліджень щодо застосування варфарину з метою профілактики тромбоемболії в пацієнтів із ФП і супутньою ХХН, які потребують діалізу. Дослідження ПОАК не включали хворих із кліренсом креатиніну <30 мл/хв, за винятком декількох пацієнтів із кліренсом креатиніну 25-30 мл/хв, які приймали апіксабан. У США (але не у Європі) низькі дози дабігатрану (75 мг 2 р/добу) є рекомендованими для осіб із тяжкою ХХН (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) на підставі досліджень фармакокінетики препарату. Ривароксабан, апіксабан й едоксабан (але не дабігатран) схвалені у Європі для використання в пацієнтів із тяжкою ХХН (стадія 4, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 15-29 мл/хв) у режимі зниженого дозування. Дані обсерваційних досліджень продемонстрували ефективність і безпеку всіх трьох

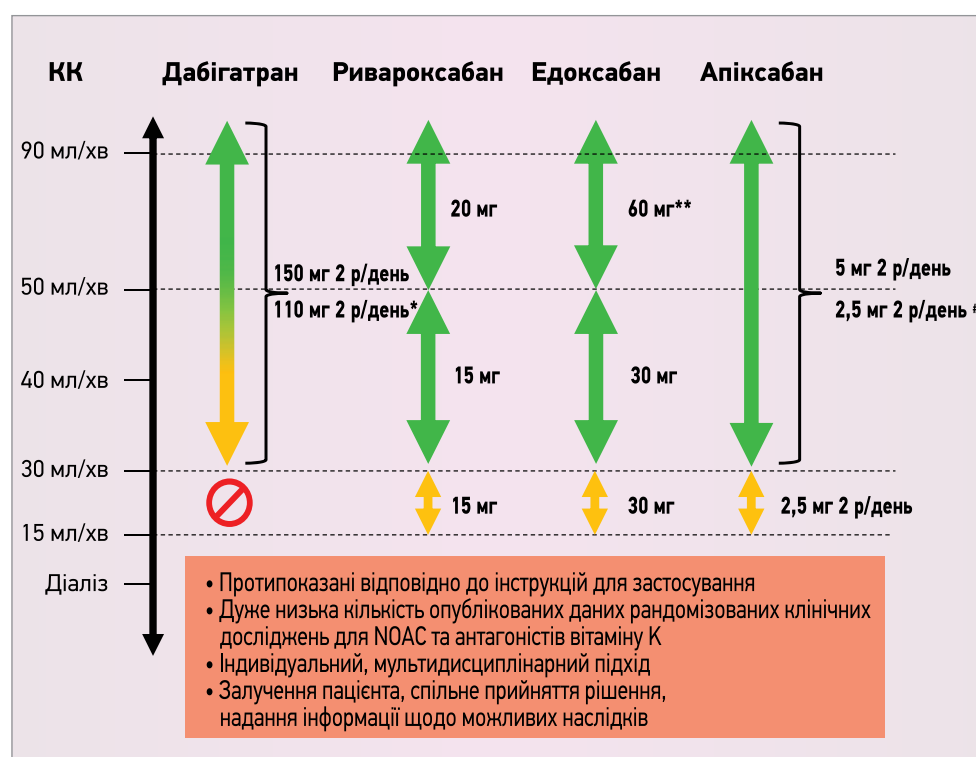


Рис. 1. Застосування ПОАК відповідно до ниркової функції

* 110 мг 2 р/д в пацієнтів із високим ризиком кровотечі.

** Можуть застосовуватися інші критерії зниження дози (маса тіла ≤60 кг, супутня терапія потужним інгібітором Р-Gr). Відповідно до ЕМА, едоксабан слід призначати «за високого КК після ретельної оцінки індивідуального ризику тромбоемболії та кровотечі».

Дозу 2,5 мг 2 р/д призначають лише за наявності принаймні двох критеріїв із наступних: вік ≥80 років, маса тіла ≤60 кг, креатинін ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).

Примітки: помаранчеві стрілки означають, що застосування можливе, але з обережністю. КК – кліренс креатиніну.

інгібіторів фактора Ха порівняно з антагоністами вітаміну К у пацієнтів із тяжкою дисфункцією нирок, але інтерпретація цих даних потребує обережності у зв'язку з високою ймовірністю впливу на результат сторонніх факторів. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) зазначено, що в пацієнтів із кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв інгібітори фактора Ха слід застосовувати з обережністю та в нижчій дозі.

Найнижчий відсоток виведення препарату нирками серед ПОАК має апіксабан (27%), і зниження його дози на 50% є доцільним лише в окремих ситуаціях; крім того, в пацієнтів із порушеною функцією нирок апіксабан забезпечує більше зниження частоти великих кровотеч (порівняно з варфарином), ніж у пацієнтів зі збереженою нирковою функцією. З огляду на індивідуальну фармакокінетику ПОАК

(27% виведення нирками для апіксабану), критерії зниження дози (50% зниження для апіксабану й едоксабану) та наявні дані рандомізованих клінічних досліджень у пацієнтів зі зниженою функцією нирок перевагу мають апіксабан та едоксабан.

Оральна антикоагулянтна терапія в пацієнтів із термінальною стадією ХХН (ШКФ <15 мл/хв та/або діаліз)

Численні обсерваційні дослідження ПОАК та антагоністів вітаміну К продемонстрували суперечливі результати щодо ефективності і ризику кровотечі в пацієнтів із термінальною стадією ХХН. В аналізі 4537 пацієнтів, так само як і в метааналізі 16 випробувань, що досліджували 71 877 хворих, яким проводили діаліз і в яких спостерігалася ФП (близько 3 тис. учасників приймали ПОАК), не продемонстровано ефективності щодо ризику інсульту

та тромбоемболії, натомість виявлено підвищення частоти випадків кровотеч у пацієнтів, котрі отримували оральні антикоагулянти, порівняно з тими, хто їх не отримував.

Використання антагоністів вітаміну К у пацієнтів із термінальною стадією ХХН у деяких випадках може зумовити кальцифікацію – стан, який супроводжується болем і є потенційно летальним, що спричиняється оклюзією поверхневих артерій та артеріол. Наявні суперечливі дані щодо клінічного значення посиленої кальцифікації великих судин і судин нирок, спричинених вживанням антагоністів вітаміну К.

Ефективність та безпека прийому ПОАК у пацієнтів із термінальною стадією ниркової дисфункції чи у хворих, яким проводять діаліз, не є підтвердженими та потребують подальших досліджень. Рівні препарату в плазмі крові під час прийому апіксабану в дозі 2,5 мг 2 р/добу (а також прийому 5 мг у дослідженні, презентованому ESC у 2020 році), едоксабану в дозі 15 мг 1 р/добу та ривароксабану 10 мг 1 р/добу чи 15 мг виявилися подібними до таких, що спостерігалися в пацієнтів, котрі приймали повну дозу і не мали порушень функції нирок. Дані продемонстрували вищу частоту госпіталізації чи летальних наслідків у результаті кровотечі в діаліз-залежних пацієнтів, які приймали дабігатран або ривароксабан (порівняно з хворими, котрі приймали антагоністи вітаміну К). Дані нещодавніх досліджень свідчать про відсутність статистично значимої різниці в частоті тромбоемболії чи кровотеч під час прийому апіксабану/ривароксабану порівняно з варфарином. Два рандомізованих контрольованих дослідження були ініційовані для порівняння апіксабану й антагоністів вітаміну К – RENAL-AF у США та AXADIA в Німеччині. Обидва дослідження не включали контрольну групу пацієнтів, які б не приймали оральні антикоагулянти, та продемонстрували проблеми набору учасників. Дослідження RENAL-AF було

передчасно зупинено після залучення 154 пацієнтів і продемонструвало схожу частоту щодо тяжких та клінічно важливих нетяжких кровотеч. Значний відсоток хворих, котрі приймали варфарин, перебував за межами терапевтичного вікна (час у терапевтичному вікні складав 44%), а також близько 50% пацієнтів, які приймали апіксабан, отримували препарат у дозі 5 мг 2 р/добу. Наразі проводиться третє дослідження (менше за об'ємом), що порівнює варфарин, апіксабан і відсутність терапії оральними антикоагулянтами. Незважаючи на брак даних щодо використання ПОАК (або оральних антикоагулянтів загалом) у діаліз-залежних пацієнтів, є тенденція до частішого їх призначення.

Використання ПОАК чи антагоністів вітаміну К у пацієнтів із термінальним захворюванням нирок або хворих, яким потрібен діаліз, вимагає індивідуалізованого вирішення ситуації, адже немає достовірних даних щодо доцільності застосування цих лікарських засобів. Вимірювання рівня ПОАК у плазмі крові може бути доцільним, але не вивчалось клінічно в проспективних дослідженнях, тому має використовуватися насамперед у спеціалізованих центрах. Пацієнти повинні бути поінформовані про брак даних; водночас їм слід надати інформацію щодо обраного препарату чи стратегії лікування, включно з оцінкою можливої користі чи її відсутності та підвищеним ризиком ускладнень. Таких хворих необхідно залучати до клінічних досліджень, щоб покращити доказову базу для цієї когорти. Не існує переконливої доказової бази рандомізованих клінічних досліджень щодо застосування альтернативних стратегій профілактики інсульту, як-от імплантація системи оклюзії вуха лівого передсердя.

Наразі відсутня інформація щодо застосування ПОАК у пацієнтів із ФП після трансплантації нирок. Якщо таким хворим необхідне призначення ПОАК, дозування і режим прийому слід обирати відповідно до передбачуваної функції нирок; водночас слід урахувувати ризик можливої взаємодії між ПОАК і препаратом імуносупресивної терапії.

Практичні рекомендації щодо використання ПОАК відповідно до ниркової функції наведені на рисунку 1.

ПОАК при захворюваннях печінки

Хронічна хвороба печінки пізніх стадій асоціюється з підвищеним ризиком кровотеч, але водночас є протромботичним розладом. Крім того, тяжка ХХП може глибоко змінювати печінковий кліренс і метаболізм препаратів, а порушена функціональність печінкових ферментів

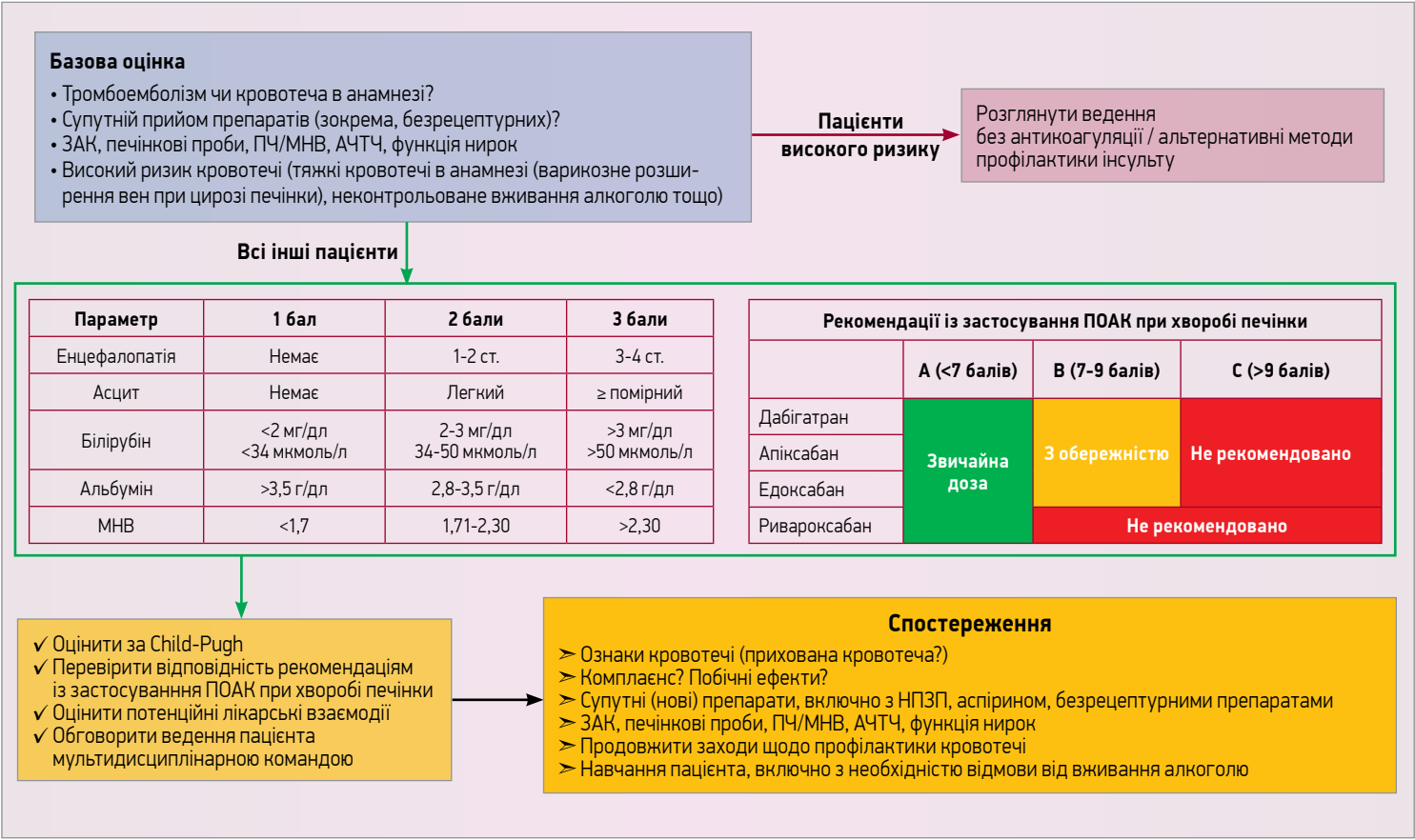


Рис. 2. ПОАК у пацієнтів із хворобою печінки

Примітки: АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час, ЗАК – загальний ангаліз крові, НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати, МНВ – міжнародне нормізоване відношення, ПЧ – протромбіновий час.

Таблиця. Критерії діагностики ХХН. Визначення функції нирок і категорії ниркової дисфункції			
Знижена ШКФ		ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²	
Маркери ушкодження нирок		Альбумінурія: ≥30 мг/24 год; альбумін/креатинін ≥30 мг/г або ≥3 (≥1) мг/ммоль Порушення електrolітів чи інші зміни, спричинені порушенням функції ниркових каналців Структурні зміни, виявлені за допомогою візуалізаційних методів Зміни в ЗАС Гістологічні зміни Трансплантація нирок в анамнезі	
Категорія ШКФ	Стадія ХХН	ШКФ	Функція нирок
G1	1	≥90	Нормальна чи вища за норму
G2	2	60-89	Незначно знижена
G3a	3	45-59	Незначне зниження до помірного
G3b		30-44	Помірне зниження до тяжкого
G4	4	15-29	Значно знижена
G5	5	<15	Ниркова недостатність (потребує діалізу чи трансплантації)

Примітки: функцію нирок у пацієнтів, які приймають ПОАК, оцінюють за кліренсом креатиніну (формула Cockcroft-Gault): (140 – вік) × маса тіла (кг) × (0,85 у жінок).
Кліренс креатиніну (мг/дл) = 72 × сироватковий креатинін (в мг/дл).

і транспортерів може впливати на терапевтичну відповідь і полегшувати розвиток лікарсько-індукованого ураження печінки.

Застосування антагоністів вітаміну К у пацієнтів із ХХП пізніх стадій і коагулопатією ускладнюється через властиві таким хворим підвищені значення міжнародного нормалізованого відношення і труднощі з вибором відповідного препарату. Пацієнтів зі значною активною ХХП, включно із цирозом, а також хворих зі стійким (підтвердженим повторним аналізом з інтервалом ≥1 тиждень) підвищенням печінкових ферментів або білірубину (наприклад, аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази ≥2 разів від верхньої межі норми – ВМН – або загального білірубину ≥1,5 разів від ВМН) виключали з участі в ключових клінічних дослідженнях ПОАК при ФП. Отже, всі чотири ПОАК протипоказані пацієнтам із ХХП, асоційованою з клінічно маніфестованою коагулопатією та клінічно значимим

ризиком кровотеч, включно з хворими на цироз печінки стадії С за Child-Pugh. Ривароксабан також не слід застосовувати в пацієнтів із ФП та цирозом стадії В за Child-Pugh через понад удвічі підвищену експозицію препарату в таких хворих. Дабігатран, апіксабан й едоксабан у пацієнтів із цирозом стадії В за Child-Pugh можуть використовуватися з обережністю. Нещодавні дані з реєстрів свідчать, що навіть у пацієнтів із ФП та різними стадіями супутньої хвороби печінки ПОАК можуть асоціюватися з нижчою частотою кровотеч і нижчою загальною смертністю. Початок антикоагулянтної терапії та подальше спостереження таких хворих рекомендовано здійснювати в спеціалізованих центрах із залученням мультидисциплінарної команди (включно з гепатологом і гематологом).

Після відкликання з ринку у 2006 році прямого інгібітора тромбіну ксимелагатрану внаслідок його гепатотоксичних ефектів

виникло занепокоєння щодо потенційної здатності ПОАК спричиняти лікарсько-індуковане ураження печінки. Утім, у метааналізі 29 рандомізованих контрольованих досліджень (n=152 116) не спостерігалось жодних сигналів щодо підвищеного ризику гепатотоксичності при застосуванні прямого інгібітора тромбіну дабігатрану або інгібіторів фактора Ха. Насправді ризик ураження печінки при лікуванні ПОАК може бути навіть нижчим, ніж при застосуванні антагоністів вітаміну К.

Практичні рекомендації щодо застосування ПОАК у пацієнтів із захворюваннями печінки наведено на рисунку 2.

За матеріалами:
Steffel J. et al. 2021 European Heart Rhythm Association
Practical Guide on the Use of Non-Vitamin KAntagonist Oral Anticoagulants
in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Apr 25; euab065.

Підготувала Тетяна Ведмідь

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. (більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або 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 постгеморагічної 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 СРЗ А4 та Р-гр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, 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 антипромієліну 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, симпозіумах 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. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. PP-ELI-UKR-0113

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.

