

Застосування ПОАК у пацієнтів із фібриляцією передсердь та ішемічною хворобою серця: практичні рекомендації EHRA (2021)



Ми продовжуємо знайомити читачів з опублікованими нещодавно оновленими рекомендаціями Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) щодо застосування прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), які не є антагоністами вітаміну К (АВК), у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Раніше ми висвітлювали ключові положення цієї настанови й особливості застосування таких препаратів у різних груп хворих. У цьому огляді сфокусовано увагу на практичних аспектах застосування ПОАК у пацієнтів із ФП та ішемічною хворобою серця (ІХС).

Поєднання ФП та ІХС – поширений клінічний сценарій і водночас непросте завдання для клініциста через необхідність поєднання антикоагулянтної й антитромбоцитарної терапії. Відповідно до керівних принципів Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020), пацієнти з ФП та ІХС мають оцінку за шкалою CHA₂DS₂-VASc щонайменше 1 бал, а зазвичай і вище через наявність інших чинників серцево-судинного ризику. Отже, вони мають показання до призначення ПОАК. Конвенція передбачає, що курс подвійної антитромбоцитарної терапії (тобто ацетилсаліцилової кислоти (АСК) й інгібітора P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів) необхідний для запобігання тромбозу стента чи повторних коронарних подій після гострого коронарного синдрому (ГКС) та/або стентування з приводу ІХС, але цього замало для профілактики інсульту. І навпаки, ПОАК є важливими для профілактики інсульту, але їх застосування є недостатнім для запобігання новим коронарним подіями у короткостроковій перспективі після ГКС або стентування. Вибір правильної схеми є нелегким, адже на одному важелі терезів ризик коронарної події та/або інсульту, а на іншому – ризик кровотечі.

Потрійна чи подвійна терапія ПОАК чи АВК?

Чотири проспективні рандомізовані контрольовані дослідження розглядали використання ПОАК або АВК у різних комбінаціях з антитромбоцитарними засобами після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) та/або ГКС у пацієнтів із ФП (Lopes R.D. et al., 2019; Vranckx P. et al., 2019; Gibson C.M. et al., 2016; Cannon C.P. et al., 2017). Ці випробування були зосереджені на ризик розвитку кровотечі як первинній кінцевій точці, тоді як коронарні події та інсульт були вторинними кінцевими точками. Загалом ці дослідження показали, що подвійна терапія ПОАК та інгібітором P2Y₁₂ знижує ризик кровотечі порівняно з потрійною терапією АВК, АСК й інгібітором P2Y₁₂ (переважно клопідогрелем). Схоже, що це зниження ризику кровотечі зумовлено як застосуванням ПОАК замість АВК, так і відсутністю АСК. Подвійна терапія на основі ПОАК видається також вигіднішою з точки зору зменшення ризику коронарних ішемічних подій, хоча ця різниця менш достовірна, оскільки такі події були відносно рідкісними в усіх чотирьох дослідженнях і не забезпечували достатньої статистичної потужності аналізу.

Нещодавній мережевий метааналіз показав, що комбінація ПОАК та інгібітора P2Y₁₂

зменшує ризик кровотечі без істотного збільшення ризику коронарного тромбозу порівняно з будь-яким іншим режимом, що включає подвійну антитромбоцитарну терапію (Lopes R.D. et al., 2020). Проте кілька інших метааналізів вказують на те, що може спостерігатися невелике, але статистично значуще збільшення ризику виникнення коронарних подій (але не інсульту) за відсутності в схемі терапії АСК (Gargiulo G. et al., 2019, 2020; Khan S.U. et al., 2020; Potpara T.S. et al., 2020).

Відповідно до чинних клінічних настанов ESC, хворим на ФП та ГКС, які отримують тільки медикаментозне лікування, рекомендується комбінація ПОАК лише з одним антитромбоцитарним засобом (переважно клопідогрелем) від моменту події. Натомість усім пацієнтам із ФП, яким виконують ЧКВ, рекомендується короткий курс потрійної терапії.

Тривалість потрійної терапії після ЧКВ

Згідно з рекомендаціями ESC, тривалість потрійної терапії в пацієнтів із ФП після ЧКВ становить до 1 тиж. Однак експерти EHRA зазначають, що часові рамки включення пацієнтів до чотирьох вищезгаданих досліджень ПОАК коливалися від кількох годин до понад 10 днів після ЧКВ. Через це не можна виключити упередженість щодо відбору пацієнтів із меншим ризиком. Окрім того, курс потрійної терапії міг бути наданий значній кількості пацієнтів, які згодом були рандомізовані на подвійну терапію на основі ПОАК. Нарешті, хоча ризик кровотечі був значно меншим у разі подвійної терапії на основі ПОАК, це не сприяло зменшенню загальної смертності порівняно з потрійною терапією на основі АВК. Тому продовження потрійної терапії (ПОАК і двома антитромбоцитарними засобами) до 30 днів може бути доцільним у пацієнтів із високим ризиком атеротромбозу, включаючи пацієнтів після складного ЧКВ або з анамнезом тромбозу стента.

Дозування ПОАК у рамках подвійної/потрійної терапії

У дослідженні PIONEER, яке було присвячене оцінці ефективності та безпеки ривароксабану в пацієнтів із ФП, що перенесли ЧКВ, досліджували меншу за стандартну дозу препарату – 15 мг на добу (10 мг на добу в пацієнтів із помірно зниженою функцією нирок). На жаль, це дослідження не мало достатньої статистичної потужності для оцінки ефективності ривароксабану в профілактиці інсульту. Отже, на сьогодні не зрозуміло, чи достатньо дози

ривароксабану 15 мг 1 раз на добу для профілактики інсульту в пацієнтів із ГКС та/або перенесеною ЧКВ, а більша доза не вивчалася в цій когорті хворих.

На протипагу цьому, у відповідних випробуваннях інших ПОАК після ЧКВ вивчалися стандартні дози, для котрих раніше було підтверджено ефективність у профілактиці інсульту: апіксабан – 5 мг двічі на добу, дабігатран – 110/150 мг на добу, едоксабан – 60 мг на добу. У всіх трьох дослідженнях дози могли бути зменшені відповідно до стандартних критеріїв.

Отже, дозування ПОАК у пацієнтів із ФП та ІХС має відповідати загальноприйнятим і затвердженим критеріям.

Вибір інгібітора P2Y₁₂

У керівних принципах ESC 2020 року використання тикагрелору чи прасугрелу як частини потрійної терапії не рекомендується. Користь подвійної терапії на основі ПОАК порівняно з потрійною на основі АВК щодо зниження ризику кровотечі зберігається незалежно від типу інгібітора P2Y₁₂.

Тикагрелор підвищує ризик розвитку кровотечі в пацієнтів, які отримують подвійну терапію, порівняно з клопідогрелем. Однак у пацієнтів після ГКС із високим коронарним тромботичним ризиком і низьким ризиком кровотечі, в яких в іншому випадку була би виправдана потрійна терапія на основі АВК або ПОАК, замість цього можна розглянути можливість терапії ПОАК + тикагрелор.

Потрібні подальші дослідження в цій галузі. На сьогодні встановлено, що близько 40% пацієнтів, які приймають клопідогрел, можуть мати недостатнє пригнічення тромбоцитів. Але невідомо, чи буде корисним вимірювання антитромбоцитарної відповіді на клопідогрел у разі розгляду питання щодо відміни АСК й адаптації стратегії (наприклад, перехід на тикагрелор або повторне призначення АСК).

Лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом

Донедавна існували лише непрямі докази з ключових досліджень ПОАК фази III, а також деякі спостережені дані щодо безпеки переходу на монотерапію ПОАК у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом. Японське багатоцентрове відкрите дослідження AFIRE продемонструвало, що продовження монотерапії ривароксабаном у дозі 15 мг на добу через 1 рік після процедури реваскуляризації в пацієнтів із ФП не тільки зменшило ризик кровотечі (первинна кінцева точка безпеки), але й щонайменше не поступалося комбінації ривароксабану й антиагрегантів щодо зменшення комбінованої первинної кінцевої точки ефективності (частоти серцево-судинних подій і загальної смертності). Ба більше, випробування було припинено передчасно через збільшення смертності в групі комбінованої терапії. Хоча формально не зрозуміло, чи можна екстраполювати

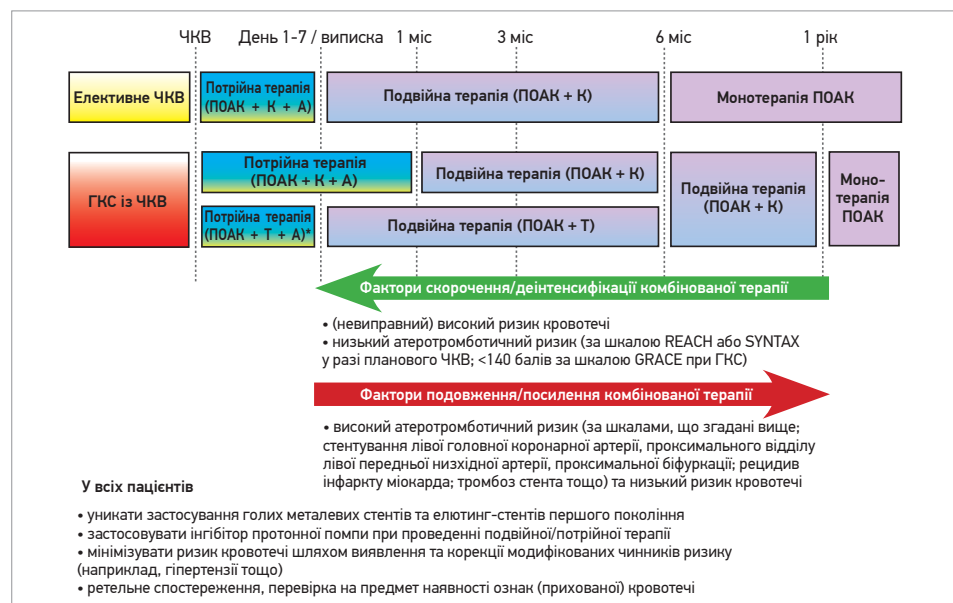


Рис. 1. Антикоагулянтна терапія після планового ЧКВ або ЧКВ із приводу ГКС у пацієнтів із ФП

Примітки. «Скорочення/деінтенсифікація» – наприклад, більш раннє припинення прийому АСК або інгібітора P2Y12.

«Продовження/посилення» – наприклад, продовження курсу потрійної терапії чи прийому інгібітора P2Y12.

А – АСК 75-100 мг 1 раз на добу; К – клопідогрел 75 мг 1 раз на добу; Т – тикагрелор 90 мг двічі на добу.

* Якщо після виписки необхідно продовжити потрійну терапію, клопідогрел має перевагу перед тикагрелором (через брак даних в останнього).

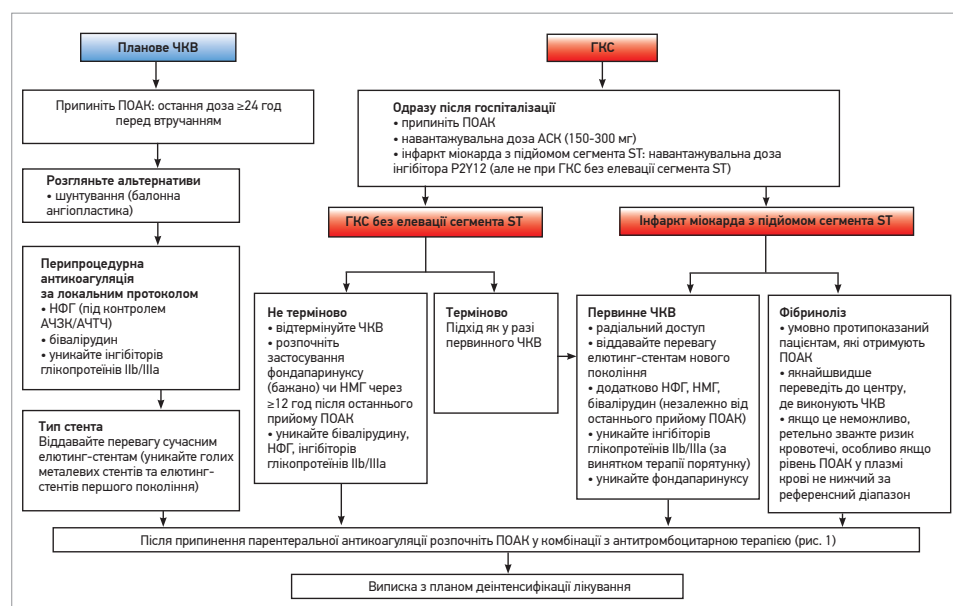


Рис. 2. Проведення планового ЧКВ та лікування ГКС у пацієнтів із ФП, які отримують ПОАК

Примітки. АЧЗН – активований час зсідання крові; АЧТЧ – активований частковий протромбінний час; НМГ – низькомолекулярний гепарин; НФГ – нефраціонований гепарин.

ці результати на інші ПОАК, інші дози й інші популяції, загалом ці дані свідчать про те, що більшість пацієнтів із ФП та хронічною ІХС слід перевести на монотерапію ПОАК без антитромбоцитарного засобу, як це рекомендовано в чинних рекомендаціях ESC (рис. 1).

Сценарій 1: коронарні втручання в осіб із ФП, які отримують ПОАК

Виконання ЧКВ (запланованого чи ні) на тлі терапії ПОАК відрізняється від проведення процедури на тлі прийому АВК із кількох причин, при цьому необхідно враховувати різні аспекти та невизначеності, зокрема:

- час прийому останньої дози, прихильність і функція нирок;
- мінливість ниркової функції в разі гострого стану;
- окрема блокада фактора II або Ха vs багатфакторний антагонізм;

- невизначеність щодо ступеня антикоагуляції за відсутності встановлених тестів, а отже
- невизначеність щодо застосування додаткових перипроцедурних антикоагулянтів тощо.

Тимчасове припинення прийому ПОАК короткої дії може дати змогу безпечно розпочати антитромбоцитарну терапію та стандартні місцеві антикоагуляційні процедури (рис. 2). На відміну від цього, в пацієнтів із ГКС, які не отримують інвазивних втручань, терапію ПОАК слід продовжувати.

Перевагу варто віддавати стентам із лікарським покриттям нового покоління, адже вони дають змогу скоротити час подвійної чи потрійної терапії після процедури, а також уникнути повторних втручань. Балонну ангіопластику чи шунтування завжди слід розглядати як альтернативу в пацієнтів, які потребують тривалої антикоагуляції, оскільки вони можуть зменшити потребу в тривалій подвійній

або потрійній терапії. Більше немає причин вибирати цільнометалевий стент як стратегію скорочення тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії.

Можливі сценарії (планове ЧКВ, ГКС без елевції ST, інфаркт міокарда з елевцією ST) узагальнено на рисунку 2.

Сценарій 2: поява ФП у пацієнта з нещодавно перенесеним ГКС (менш як 1 рік тому)

У настановах із лікування ГКС рекомендовано подвійну антитромбоцитарну терапію протягом 1 року після гострої події в пацієнтів без показань до пероральних антикоагулянтів, а пацієнтам із високим ризиком може знадобитися ще більша її тривалість. Однак у пацієнтів із ГКС із високим ризиком розвитку кровотечі чинні рекомендації дають змогу скоротити тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії (до 3-6 міс). Якщо ФП розвивається протягом першого року після ГКС і є показання до антикоагуляції, слід розпочати лікування ПОАК і ретельно зважити необхідність продовження подвійної антитромбоцитарної терапії з огляду на підвищений ризик кровотечі. Через 1 міс після події АСК можна відмінити в більшості таких пацієнтів, про що йшлося вище.

Сценарій 3: поява ФП у пацієнта з хронічним коронарним синдромом (ГКС понад 1 рік тому)

Пацієнти з хронічним коронарним синдромом, у яких розвинулася ФП, мають отримувати антикоагулянти залежно від їхньої оцінки згідно з CHA₂DS₂-VASc, яка за визначенням буде в них ≥1 бал. Монотерапія ПОАК без будь-якого антитромбоцитарного засобу видається найкращою стратегією для цих пацієнтів, як обговорювалося вище, на основі результатів чотирьох досліджень ПОАК (які включали близько 15-20% пацієнтів із попереднім інфарктом міокарда) та дослідження AFIRE. Додатковий антитромбоцитарний засіб слід розглядати лише в окремих пацієнтів із дуже високим ішемічним ризиком і низьким ризиком кровотечі.

Лікування тромбозу лівого шлуночка після інфаркту міокарда в пацієнтів із ФП

За відсутності рандомізованих досліджень залишається невизначеним, чи ефективні ПОАК у лікуванні тромбів лівого шлуночка, що ускладнюють великий інфаркт міокарда. Одне спостережне дослідження показало, що застосування ПОАК було пов'язано з вищою частотою тромбоемболічних подій порівняно з АВК у пацієнтів із тромбом лівого шлуночка (переважно без ФП), тоді як інші випробування показали подібну швидкість розчинення тромбу. АВК слід розглядати як стандарт лікування для пацієнтів із тромбом лівого шлуночка доти, доки не з'явиться більше даних. Лише в особливих ситуаціях (наприклад, неможливість лабораторного моніторингу в разі прийому АВК, відсутність стабільного показника міжнародного нормалізованого відношення, незважаючи на максимальні зусилля, тощо) ПОАК можна розглядати як метод лікування після інформування та згоди пацієнта щодо відсутності даних і нестандартної ситуації.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Steffel J. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europe. 2021 Apr 25; eua0065.

Переклала з англ. **Наталія Александрчук**

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 паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери 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 дозуваннях 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 доз 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 вної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічного 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 стані, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувалися 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 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 СУРЗ й та Р-др, такими як азольні антиміотики (наприклад кетоназол, 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 високоелективним інгібітором активної ділки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбін 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, 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 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. PP-ELI-UKR-0113

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.

