

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



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

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

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у паці з картоном. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картоном. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картоном. **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 дозу 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 СYP3 A4 та P-рр, такими як азольні антимікотики (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 високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗ України № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України № 2034 від 23.09.21 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.

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Порівняльна оцінка апіксабану та ривароксабану щодо розвитку великих ішемічних або геморагічних подій у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) підвищує ризик розвитку інсульту в п'ять разів і вважається причиною 15% усіх епізодів. Антикоагулянтна терапія для запобігання виникненню ішемічних подій є важливим аспектом лікування цього хронічного захворювання. Апіксабан та ривароксабан – найчастіше призначувані пероральні антикоагулянти для профілактики ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП. W.A. Ray et al. виконали дослідження з метою оцінити великі ішемічні та геморагічні події у хворих на ФП, які приймали ці препарати. Отримані результати опубліковані у виданні JAMA (2021; 326 (23): 2395-2404).

Прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) мають переваги перед антагоністами вітаміну К у пацієнтів із ФП, адже відрізняються більш передбачуваною фармакокінетикою, простішим використанням та ліпшими клінічними результатами (January et al., 2019). Апіксабан і ривароксабан є прямими інгібіторами активованого фактора Ха і мають порівнянний період напіввиведення, але також характеризуються відмінностями у клінічних результатах (Gong, Kim, 2013). Щоб мати вичерпне уявлення про вплив тривалої антикоагулянтної терапії цими препаратами для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, W.A. Ray et al. (2021) провели дослідження з метою оцінки ризику й частоти великих ішемічних і геморагічних подій.

Матеріали й методи дослідження Критерії включення та спостереження за пацієнтами

У дослідження увійшов 581 451 пацієнт із ФП, що розпочав лікування ПОАК (353 879 – апіксабаном та 227 572 – ривароксабаном). Середній вік учасників становив 77 років (50,2% – жінки), 23,1% отримували знижену дозу антикоагулянтів. Когорта пацієнтів складалася з користувачів програмою медичного страхування Medicare віком ≥65 років (Graham et al., 2016). Учасники повинні були надати всі демографічні дані та мати виписаний рецепт лікаря на апіксабан або ривароксабан у стандартній (5 мг двічі на день для апіксабану та 20 мг/добу для ривароксабану) або зниженій (2,5 мг двічі на день для апіксабану та 15 мг/добу для ривароксабану) дозах для лікування ФП за період 2013–2018 рр. Зменшену дозу було призначено хворим із клінічними характеристиками, що могли вплинути на підвищення концентрації препаратів у плазмі крові (Zimetbaum, 2017). До дослідження були включені:

1. Хворі з підтвердженим діагнозом ФП / тріпотіння передсердь упродовж останніх 90 днів та без проявів, які могли викликати розвиток зворотної ФП за останні 30 днів.
2. Учасники, що не мали приймати альтернативні пероральні антикоагулянти за показаннями, не перенесли інсульт чи не були госпіталізовані через кровотечу протягом останніх 30 днів.
3. Пацієнти, які не страждали на невиліковну патологію, не перебували на довгостроковій терапії, не мали стенозу

мітрального клапана або тяжкого хронічного захворювання нирок (стадії 4, 5 або термінальна).

4. Особи із заміною серцевого клапана (ПОАК є варіантом лікування для хворих із біологічними, але не механічними, протезами).

Причини завершення спостереження за хворими: перерва у прийманні антикоагулянтів 30 днів; виписаний рецепт на інший антикоагулянт; зміна дози антикоагулянту; розвиток хронічної хвороби нирок 4, 5 або термінальної стадії; настання строку завершення дослідження (30 листопада 2018 р. або через 4 роки після початку застосування антикоагулянтів); припинення користування програмою Medicare; досягнення будь-якого клінічного результату; смерть.

Оцінка результатів

Первинними результатами дослідження були: ішемічний/геморагічний інсульт, системна емболія, інші інтракраніальні й фатальні екстракраніальні кровотечі (смерть протягом 30 днів від початку кровотечі) (Sherwood et al., 2015; Graham et al., 2019). Вторинні результати включали: нефатальні екстракраніальні кровотечі та загальну смертність, яка передбачала виникнення фатальних ішемічних або геморагічних подій (смерть упродовж 30 днів від початку інсульту) та інші летальні випадки під час спостереження.

Статистичний аналіз

Скорегований ризик клінічних наслідків оцінювали за допомогою показника відносного ризику. Для аналізу різниці у частоті подій при лікуванні апіксабаном та ривароксабаном було використано розподіл Пуассона (Allison, 2010). Зазначені показники розраховували для пацієнтів залежно від дози. Усі статистичні аналізи були виконані за допомогою програми SAS, версії 9.4 (SAS Institute). Статистичну значущість визначали як 95% довірчі інтервали (ДІ).

Результати дослідження Первинні наслідки

Під час спостереження було зареєстровано 6946 великих серцево-судинних подій: 3807 ішемічних і 3139 геморагічних. Ризик первинних наслідків був вищим у групі ривароксабану порівняно з апіксабаном зі скорегованими показниками 16,1 і 13,4 на 1 тис. людино-років відповідно (таблиця). Зокрема, у пацієнтів, які

приймали ривароксабан, мала місце більша ймовірність як серйозних ішемічних (скорегована частота – 8,6 vs 7,6 на 1 тис. людино-років), так і геморагічних інсультів (7,5 vs 5,9 на 1 тис. людино-років). Також на тлі лікування ривароксабаном спостерігався підвищений ризик розвитку ішемічних (скорегована частота – 8,3 vs 7,2 на 1 тис. людино-років), геморагічних подій (2,5 vs 1,7 на 1 тис. людино-років) і фатальних екстракраніальних кровотеч (1,4 vs 1,0 на 1 тис. людино-років).

Вторинні наслідки

Хворі, які отримували ривароксабан, мали підвищений ризик вторинних наслідків (таблиця). Ймовірність виникнення нефатальних екстракраніальних кровотеч у групі ривароксабану була більшою, ніж на тлі терапії апіксабаном (39,7 vs 18,5 на 1000 людино-років), включно з ризиком кровотечі з боку шлунково-кишкового тракту (35,2 vs 16,3 на 1 тис. людино-років).

Нескорегований рівень загальної смертності при застосуванні ривароксабану був нижчим, ніж на апіксабані (39,2 vs 45,3 на 1 тис. людино-років). Проте після корегування показника у групі ривароксабану було виявлене збільшення загальної летальності (44,2 vs 41,0 на 1 тис. людино-років), зокрема ризику розвитку фатальних ішемічних або геморагічних подій (4,5 vs 3,3 на 1 тис. людино-років).

Оцінка результатів залежно від дозування

ПОАК у знижених дозах отримували 23% пацієнтів у кожній групі. Хворі на лікуванні препаратами у знижених порівняно зі стандартними дозами були старшого віку (82,8 vs 75,2 років), переважно жіночої статі (62,8 vs 46,4%), а також мали вищу частоту інших факторів ризику інсульту (середній бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc – 5,0 vs 4,1) і кровотеч.

У пацієнтів, які отримували ривароксабан у меншій дозі, спостерігався підвищений ризик первинних наслідків (скорегований показник – 27,4 vs 21,0 на 1 тис. людино-років), зокрема ішемічних/геморагічних подій. На додачу, хворі цієї групи мали більшу ймовірність нефатальних екстракраніальних кровотеч, тоді як загальна смертність серед пацієнтів на ривароксабані й апіксабані у знижених дозах істотно не відрізнялася.

В учасників, які приймали ривароксабан у стандартній дозі, було відзначено підвищений ризик первинних наслідків (скорегований показник – 13,2 vs 11,4 на 1 тис. людино-років) та великих геморагічних подій. Своєю чергою ймовірність серйозних ішемічних подій значно не зростала. Також пацієнти даної групи мали підвищений ризик як нефатальних екстракраніальних кровотеч, так і загальної смертності.

Обговорення

У ретроспективному когортному дослідженні W.A. Ray et al. (2021) за участю пацієнтів віком ≥65 років із ФП початок антикоагулянтної терапії ривароксабаном асоціювався зі значно вищим ризиком великих ішемічних або геморагічних подій порівняно з апіксабаном. Незважаючи на дані, доступні з попередніх випробувань щодо порівняльної ефективності ривароксабану й апіксабану при ФП, у цій роботі вдалося отримати докази, важливі для клінічної практики (Graham et al., 2019; Lip et al., 2018).

По-перше, у дослідження було включено більшу когорту пацієнтів на початковому лікуванні апіксабаном чи ривароксабаном, ніж у попередніх роботах, що дозволило точніше визначити кількість нечастих, але клінічно важливих наслідків, таких як фатальні екстракраніальні кровотечі. До того ж вибірка складалася з осіб віком ≥65 років, які мають вищу частоту ФП та більший ризик серйозних ішемічних або геморагічних подій (Go et al., 2001; Lowenstern et al., 2018).

По-друге, у дослідженні взяли участь хворі, які отримували оцінювані препарати у знижених дозах, на відміну від інших робіт (Graham et al., 2019; Fralick et al., 2020). Кількість великих ішемічних або геморагічних подій виявилася більшою в осіб, які приймали ривароксабан у будь-якому дозуванні, при цьому підвищення ризику було найвиразнішим у пацієнтів на зниженій дозі.

По-третє, основним результатом дослідження була комплексна оцінка користі та шкоди антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП. Так, дані попередніх випробувань щодо клінічної важливості нефатальних гастроінтестинальних або інших екстракраніальних кровотеч порівняно з інсультим чи іншими інтракраніальними кровотечами були суперечливими (Eikelboom et al., 2013). Своєю чергою геморагічні події в межах первинних наслідків у дослідженні, що розглядається, включали лише фатальні екстракраніальні кровотечі, що дозволило визначити клінічний ефект при виборі антикоагулянту.

Висновки

Серед осіб віком ≥65 років відзначено вищу частоту ФП та більший ризик серйозних ішемічних чи геморагічних подій. За результатами дослідження W.A. Ray et al. (2021), лікування ривароксабаном хворих на ФП даної вікової групи асоційоване зі значно вищим ризиком великих ішемічних або геморагічних подій порівняно з апіксабаном. Отримані дані підкреслюють важливість правильного вибору антикоагулянтів у зазначеній популяції хворих.

Підготувала **Олена Коробка**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»
PP-ELI-UKR-0193