

Практичні аспекти антикоагулянтної терапії в різних категоріях пацієнтів

У межах онлайн-конференції з міжнародною участю «Дні аритмології в Києві» 19–20 листопада 2020 року відбувся симпозіум «Практичні аспекти застосування прямих пероральних антикоагулянтів». Учасники наукового заходу обговорили доцільність та особливості застосування прямих пероральних антикоагулянтів для запобігання тромбоемболічним ускладненням у різних категоріях пацієнтів з наголосом на доказову базу апіксабану.

Ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії в різних груп хворих

Завідувач відділу клінічної фармакології та експертно-консультативного центру кардіології ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук **Сергій Миколайович Кожухов** поділився даними низки клінічних досліджень ефективності й безпечності антикоагулянтної терапії в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та венозними тромбоемболіями (ВТЕ), зокрема онкоасоційованими. Спікер нагадав, що інсульт – найбільш тяжке й поширене ускладнення НФП. НФП підвищує ризик інсульту в п'ять разів, він зберігається при асимптомній НФП та зростає з віком (Fuster та співавт., 2006; Page та співавт., 2003; Hart та співавт., 2000).

У настанові Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із діагностики та лікування НФП 2020 р. антикоагулянтна терапія та профілактика інсультів визначені як один із трьох основних напрямів ведення пацієнтів із НФП. При цьому як варіанти антикоагулянтної терапії розглядаються антагоністи вітаміну К (АВК) або прями оральні антикоагулянти (ПОАК) (Hindricks та співавт., 2020). Застосування АВК, однак, пов'язане з необхідністю контролю та підтримання показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у вузьких межах 2,0–3,0. За даними E.S. Mearns та співавт. (2014), утримувати МНВ у терапевтичному вікні вдається лише у 56 % пацієнтів, що застосовують АВК,

тоді як решта мають підвищений ризик інсультів або кровотеч. Відсутність потреби в рутинному контролі коагуляції – важлива перевага ПОАК перед АВК.

С.М. Кожухов докладно зупинився на доказовій базі такого ПОАК, як апіксабан (препарат «Еліквіс»). Лектор нагадав, що в клінічному дослідженні AVERROES у пацієнтів віком ≥ 50 років із НФП та одним або більше фактором ризику розвитку інсульту апіксабан був ефективніший за ацетилсаліцилову кислоту (АСК) щодо профілактики інсульту / системної емболії (СЕ): відношення ризиків (ВР) 0,45; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,32–0,62. Апіксабан також мав переваги перед АСК щодо запобігання смерті з будь-яких причин (ВР 0,79; 95 % ДІ 0,62–1,02). При цьому в пацієнтів, що застосовували апіксабан, не спостерігалось значущого зростання ризику великих кровотеч порівняно з групою АСК (Connolly та співавт., 2011).

У дослідженні ARISTOTLE, яке проходило в 40 країнах, зокрема Україні, в осіб віком ≥ 18 років із НФП та одним або більше фактором ризику розвитку інсульту апіксабан ефективніше за АВК (варфарин) запобігав виникненню інсульту/СЕ (ВР 0,79; 95 % ДІ 0,66–0,95) та знижував смертність з будь-яких причин (ВР 0,89; 95 % ДІ 0,80–0,99). Ризик великих кровотеч у пацієнтів, що отримували апіксабан, був нижчим за такий у групі АВК (ВР 0,69; 95 % ДІ 0,60–0,80). Окрім того, при лікуванні апіксабаном імовірність шлунково-кишкових кровотеч також виявилася меншою (ВР 0,89; 95 % ДІ 0,70–1,15) (Granger та співавт., 2011).

Ефективність та безпечність різних ПОАК як засобів профілактики інсульту в пацієнтів із НФП відрізняються, тому некоректно говорити про ефекти класу (Lip та співавт., 2012; Potpara та співавт., 2012).

Особливу увагу було приділено застосуванню ПОАК у профілактиці та лікуванні ВТЕ, а саме тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Якщо раніше вважалося, що ВТЕ є проблемою переважно пацієнтів, що перенесли хірургічні втручання, то нині очевидно, що значна частка ВТЕ виникає в госпіталь-

ній терапевтичній, онкологічній, кардіологічній практиці. Доповідач нагадав слухачам три варіанти лікування ВТЕ:

- низькомолекулярні гепарини (НМГ) підшкірно (п/ш) один раз на добу упродовж 5–7 днів із подальшим переходом на АВК, найчастіше – варфарин, із контролем МНВ (2,0–3,0);
- НМГ п/ш один раз на добу тривалим курсом у вагітних та пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ, високим ризиком кровотеч;
- ПОАК.

У клінічному випробуванні AMPLIFY порівнювали ефективність і безпечність апіксабану (в дозі 10 мг двічі на добу з переходом через 7 днів на дозу 5 мг двічі на добу протягом 6 місяців) та традиційної схеми лікування (НМГ п/ш із переходом через ≥ 5 днів на АВК протягом 8 місяців) у хворих з гострою ВТЕ. Було показано зіставну ефективність досліджуваних методів терапії, але переваги апіксабану щодо безпечності були суттєвими: ризик великих кровотеч при його прийманні був на 69 % нижчим, ніж у групі традиційної терапії (Agnelli та співавт., 2013). Загалом, за даними клінічних досліджень, для кожного з наявних на фармринку України ПОАК імовірність розвитку великих кровотеч є нижчою, ніж для АВК (пряме порівняння ПОАК не проводили) (Schulman та співавт., 2014; Prins та співавт., 2013; Agnelli та співавт., 2013).

Слід зауважити, що часто складно визначити причину ВТЕ. Тому не варто застосовувати такі традиційні терміни, як «спровокована» та «неспровокована» ВТЕ, що пов'язані з тривалістю антикоагулянтної терапії. Потрібен індивідуальний підхід, який передбачає за потреби продовження антикоагулянтної терапії на термін понад 6 місяців.

Ефективність та безпечність пролонгованого лікування апіксабаном пацієнтів із ВТЕ вивчали у 12-місячному продовженні дослідження AMPLIFY – AMPLIFY-EXT під контролем плацебо. Учасників розподілили на три групи: перша група отримувала профілактичну дозу апіксабану 2,5 мг двічі на добу; друга група – лікувальну дозу 5 мг двічі на добу; третя група – плацебо.

Тривалий курс антикоагулянтної терапії апіксабаном суттєво знижував ризик повторних ВТЕ та смерті з усіх причин: у дозі 2,5 мг двічі на добу – ВР 0,24 (95 % ДІ 0,15–0,40); у дозі 5 мг двічі на добу – ВР 0,19 (95 % ДІ 0,11–0,33). Одночасно апіксабан не збільшував імовірності великих кровотеч (Agnelli та співавт., 2013). За результатами досліджень AMPLIFY та AMPLIFY-EXT, може бути рекомендовано таку схему застосування апіксабану в пацієнтів із ВТЕ: 10 мг двічі на добу впродовж 7 днів із

подальшим переходом на 5 мг двічі на добу протягом 3 місяців та за потреби – тривалим профілактичним курсом у дозі 2,5 мг двічі на добу (Konstantinides та співавт., 2020).

С.М. Кожухов підкреслив важливість профілактики та лікування ВТЕ в пацієнтів з онкопатологією. Адже ВТЕ є другою за значущістю причиною смерті в госпіталізованих хворих на рак, і ймовірність ВТЕ в онкопацієнтів, які перенесли оперативне втручання, у 3–5 разів вища, ніж у таких без раку (Ambrus та співавт., 1975; Donati та співавт., 1994). До 50 % хворих на рак можуть мати ознаки безсимптомних ТГВ/ТЕЛА (Johnson та співавт., 1999). Частота розвитку ТГВ та ТЕЛА залежить від локалізації онкопроцесу: найвищий ризик ВТЕ мають пацієнти з раком шлунка, головного мозку (глиома), підшлункової залози (Ау та співавт., 2009). Наявність ТГВ/ТЕЛА в пацієнта з онкопатологією збільшує ймовірність його смерті після госпіталізації більш ніж утричі порівняно з хворим на рак без ТГВ/ТЕЛА (Leviton та співавт., 1999). Тож профілактика й лікування ВТЕ – важливі складові ведення онкопацієнтів (Keu та співавт., 2020).

Окрім того, важливою є роль ПОАК у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ. У дослідженні ADAM-VTE пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ рандомізували у дві групи: одна група отримувала апіксабан перорально у дозі 10 мг двічі на добу протягом 7 днів із подальшим переходом на 5 мг двічі на добу протягом 6 місяців; друга група – НМГ (дальтепарин) п/ш у дозі 200 ОД/кг протягом 30 днів із переходом на 150 ОД/кг один раз на добу протягом 6 місяців.

При застосуванні дальтепарину великі кровотечі спостерігалися в 1,4 % пацієнтів, при застосуванні апіксабану їх не було; ризик рецидивів ВТЕ у групі апіксабану був значно нижчим порівняно з таким у групі дальтепарину (ВР 0,099; 95 % ДІ 0,013–0,780) (McVane та співавт., 2020).

У дослідженні CARAVAGGIO, в якому взяли участь 1170 пацієнтів, апіксабан не поступався НМГ за ефективністю та безпечністю в лікуванні онкоасоційованих ВТЕ (Agnelli та співавт., 2020). На підставі цих даних апіксабан внесено в рекомендації Національної комплексної онкологічної мережі США (NCCN, 2020) щодо лікування онкоасоційованих ВТЕ за схемою 10 мг двічі на добу впродовж 7 днів із подальшим переходом на 5 мг двічі на добу. Як інші ПОАК, апіксабан не рекомендований пацієнтам із виразковими захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту через високий ризик кровотеч (Kraaijpoel та співавт., 2018).

Також лектор акцентував увагу на профілактиці ВТЕ в онкохворих. Так, госпіталізовані пацієнти з раком, активним або в анамнезі, мають високий ризик ВТЕ, тому обов'язково потребують антикоагулянтної терапії. Хворі, яким проводять оперативне втручання, потребують пері-, інтра- та післяопераційної тромбопрофілактики. Амбулаторним пацієнтам з онкологічними патологіями антикоагулянтну терапію призначають у разі підвищеної імовірності ВТЕ, яку можна оцінити за шкалою Хорана, що враховує локалізацію пухлини, показники крові, наявність ожиріння. Якщо хворий має 2 і більше балів за шкалою Хорана, йому рекомендовано антикоагулянтну терапію.

У випробуванні AVERT вивчали доцільність профілактики ВТЕ в амбулаторних пацієнтів, які розпочинають хіміотерапію та мають за шкалою Хорана 2 і більше балів. Учасники протягом 6 місяців отримували апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу або плацебо. У групі апіксабану ризик ВТЕ був суттєво нижчим порівняно з плацебо (ВР 0,41; 95 % ДІ 0,26–0,65). Хоча ймовірність великих кровотеч у групі апіксабану зростала (ВР 1,89; 95 % ДІ 0,39–9,24), не спостерігалось ані фатальних кровотеч, ані крововиливів у критичні органи (Carriger та співавт., 2019).

На завершення С.М. Кожухов зазначив, що робочою групою з кардіоонкології Всеукраїнської асоціації кардіологів України 2020 р. були розроблені та опубліковані клінічні рекомендації з профілактики та лікування ВТЕ у хворих з онкопатологією.

Аспекти ведення пацієнтів з інсультом нез'ясованого генезу

Про особливості ведення пацієнтів, які перенесли інсульт нез'ясованого походження, зокрема про необхідність пошуку в них аритмій серця, розповів **лікар-невролог консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Васильович Бабенко.**

Він нагадав слухачам, що залежно від патогенезу ішемічного інсульту виділяють такі підтипи: атеротромботичний (25 %), лакунарний (25 %), кардіоеMBOLІЧНИЙ (20 %), інсульт з інших причин (5 %) та криптогенний – з остаточно не встановленим патогенезом, зокрема зумовлений емболією без визначеного джерела – інсульт підтипу ESUS (25 %). Діагноз ESUS підтверджують за наявності нелакунарного інсульту ($d > 1,5 \text{ см}^3$) в поєднанні з відсутністю атеросклеротичного стенозу > 50 % екстра- та інтракраніальних артерій,

великих джерел кардіоеMBOLІЇ та інших специфічних причин інсульту (як-от артеріїт, дисекція, мігрень/вазоспазм, зловживання психоактивними речовинами).

Як свідчать результати клінічних досліджень EMBRANCE, CRYSTALAF і FIND-AF, однією з провідних причин криптогенних інсультів є НФП. Остання значно погіршує прогноз: у хворих на НФП ризик повторної кардіогенної емболії протягом 14 днів після ішемічного інсульту сягає 1,3 % на добу (Seiffge та співавт., 2019). Близько 50 % пацієнтів, причиною інсульту в яких стала НФП, дізнаються про наявність НФП вже після епізоду.

Довготривалий ЕКГ-моніторинг (13 місяців) у хворих, в яких було визначено підтип інсульту ESUS, дозволив уперше виявити НФП у 24 % (Israel та співавт., 2017).

Для оцінки ймовірності того, що в пацієнта після перенесеного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) має місце НФП, було запропоновано використовувати шкалу C₂HEST, розроблену для визначення поширеності НФП у популяції (Li та співавт., 2019). Згідно з C₂HEST, ризик того, що в людини є НФП, зростає за наявності ішемічної хвороби серця або хронічного обструктивного захворювання легень – на 1 бал, артеріальної гіпертензії – на 1 бал, віку ≥ 75 років – на 2 бали, хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка – на 2 бали, тиреотоксикозу – на 1 бал. Сума балів 0–1 свідчить про низький, 2–3 бали – про середній, ≥ 4 балів – про високий ризик розвитку НФП у пацієнта. Застосування цієї шкали рекомендоване як метод оцінки доцільності тривалого моніторингу ЕКГ у настанові ЄТК (2020) із діагностики та лікування НФП для виявлення НФП в осіб, які перенесли криптогенний інсульт (Hindricks та співавт., 2020).

У субаналізі дослідження ASSERT показано, що в пацієнтів із субклінічною НФП найчастіше спостерігаються короткі пароксизми (від 6 хв до 6 год). Хоча більш ніж у 10 % наявні тривалі пароксизми (> 24 год), і саме вони асоційовані зі значним ризиком розвитку інсульту або системної тромбоеMBOLІЇ (Van Gelder та співавт., 2017).

Доцільність застосування апіксабану в пацієнтів, які перенесли інсульт підтипу ESUS та/або мають субклінічну НФП, повинна бути визначена в клінічних дослідженнях, що наразі тривають. Так, у випробуванні ARTESIA в осіб із субклінічною НФП та додатковими факторами ризику порівнюють ефективність апіксабану (5 мг двічі на добу) та АСК (81 мг/добу) для запобігання інсульту/СЕ (Lopes та співавт., 2017). У дослі-

дженні ATTICUS у хворих після інсульту ESUS із НФП, виявленою за допомогою кардіомоніторингу, вивчають ефективність апіксабану (5 мг двічі на день) порівняно з АСК (100 мг/добу) для запобігання утворенню нових ішемічних пошкоджень у головному мозку (Geisler та співавт., 2017). У випробуванні ARCADIA у пацієнтів, які нещодавно перенесли інсульт ESUS та мають передсердну кардіоміопатію, порівнюють ефект апіксабану (5 мг двічі на добу) та АСК (81 мг/добу) у запобіганні повторним інсультам (Kamel та співавт., 2019).

В.В. Бабенко звернув увагу слухачів на чинні рекомендації щодо вторинної профілактики інсультів у пацієнтів із НФП. У настанові Американської асоціації серця (AHA), Американської колегії кардіологів (ACC) та Товариства фахівців із серцевого ритму (HRS) при лікуванні пацієнтів із НФП рекомендоване застосування ПОАК, якщо оцінка за шкалою CHA₂DS₂-VASc становить ≥ 2 балів у чоловіків та ≥ 3 балів у жінок (January та співавт., 2019). Показник за CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 бала в чоловіків та ≥ 2 балів у жінок – підстава розглянути можливість призначення ПОАК.

Ці препарати демонструють переваги перед варфарином для всіх хворих без протипоказань, окрім тих, що мають механічний клапан або мітральний стеноз середнього/тяжкого ступеня. Якщо в пацієнтів наявні хоча б 2 із 3 умов (кліренс креатиніну > 133 ммоль/л, вік > 80 років, маса тіла < 60 кг), апіксабан призначають у зниженій дозі 2,5 мг двічі на добу. Важливо з'ясувати, які саме ліки було призначено хворому, адже деякі препарати (наприклад, фенобарбітал, карбамазепін, рифампіцин) можуть впливати на рівень ПОАК у плазмі та суттєво знижувати їхню ефективність.

Лектор нагадав слухачам результати дослідження ARISTOTLE, в якому вивчали ефективність та безпечність застосування апіксабану або варфарину в пацієнтів із НФП, зокрема після перенесеного інсульту або ТІА. Порівняно з варфарином апіксабан знижував ризик інсульту/СЕ на 24 %, великих кровотеч – на 27 %, внутрішньочерепних – на 63 %, смерті – на 11 % (Easton та співавт., 2012). Прямих порівняльних досліджень ефективності та безпечності різних ПОАК у профілактиці інсульту або ТІА в осіб із НФП бракує, але наявні дані непрямих порівнянь. Так, у системному огляді на основі синтезу даних 220 публікацій A. Lowenstern та співавт. (2018) дійшли висновку, що апіксабан і дабігатран перевершують варфарин у профілактиці інсульту/СЕ, тоді як ривароксабан і варфарин мають подібну ефективність. Щодо зниження ризику вели-

ких кровотеч, апіксабан є кращим за варфарин, а ривароксабан і дабігатран – подібні до варфарину. Також доступні результати ретроспективного обсерваційного когортного дослідження NAXOS, в якому науковці проаналізували базу даних пацієнтів системи державного медичного страхування Франції. Було показано, що застосування апіксабану пов'язане з нижчою частотою великих кровотеч, інсультів і СЕ порівняно з АВК, а також нижчою частотою кровотеч та подібною – розвитку інсульту або СЕ порівняно з дабігатраном або ривароксабаном (Steg, 2019).

Насамкінець В.В. Бабенко зауважив, що пацієнти з інсультом підтипу ESUS потребують уваги лікарів різних спеціальностей для встановлення причини тромбоемболії. Виявлення у цих хворих НФП та призначення антикоагулянтної терапії можуть значно поліпшити їхній прогноз.

Особливості дозування прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь

Завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосифович Жарінов присвятив доповідь проблемі дозування ПОАК у пацієнтів із НФП. Вибір належного дозування і режиму приймання препарату дозволяє досягти оптимального співвідношення ефективності та безпечності для кожної цільової групи пацієнтів. Тож у яких випадках може бути доцільним зниження дози ПОАК?

Для різних ПОАК критерії зменшення дози є різними. Якщо, наприклад, для дабігатрану зниження дозування до 110 мг двічі на добу показано в пацієнтів віком понад 80 років, то дозу апіксабану в цій групі хворих знижують лише за наявності в них ще принаймні одного параметра, як-от кліренс креатиніну > 133 ммоль/л або маса тіла < 60 кг.

Спікер зазначив, що в клінічних дослідженнях вплив різних доз ПОАК ретельно вивчають. Прикладом може бути випробування EMANATE, в якому порівнювали ефективність і безпечність різних доз апіксабану та гепарину/АВК в осіб із НФП під час підготовки до проведення електричної кардіоверсії. Антикоагулянти застосовують перед/після процедури навіть у випадках, коли пацієнт має 0 балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc. У дослідженні EMANATE апік-

сабан застосовували в дозі 5 мг двічі на добу за винятком пацієнтів, які відповідали 2 із 3 критеріїв (вміст креатиніну > 133 ммоль/л, вік > 80 років, маса тіла < 60 кг) та отримували препарат у дозі 2,5 мг двічі на добу. Деякі науковці застосовували навантажувальну дозу апіксабану 10 мг, яку потім титрували до 5 мг. Протягом 90 днів в обох групах спостерігалася низька частота інсультів, СЕ, смерті, кровотеч. Також у хворих, що отримували апіксабан, не трапилося жодного інсульту (Ezekowitz та співавт., 2018).

Професор звернув увагу слухачів на фармакокінетику апіксабану (Leil та співавт., 2010; Frost та співавт., 2012; Upreti та співавт., 2013; Chang та співавт., 2016):

- немає клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці апіксабану у здорових чоловіків і жінок, молодих та літніх осіб;
- на ефективність препарату практично не впливає одночасне приймання їжі;
- вплив функції нирок є обмеженим, тож немає потреби корегувати дозу апіксабану з огляду лише на неї;
- не потрібна корекція дози, якщо існує тільки один критерій зниження дозування: вік \geq 80 років, маса тіла \leq 60 кг або рівень креатиніну сироватки \geq 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л);
- експозиція апіксабану є порівнянною в осіб із помірним ураженням печінки та здорових добровольців.

Також слід зауважити, що в пацієнтів із НФП використання АВК має загальну клінічну користь, незалежно від ризику інсульту (за шкалою CHA₂DS₂-VASc) або кровотеч (за шкалою HAS-BLED) (Friberg та співавт., 2012). Однак у численних дослідженнях ПОАК показали ті чи інші переваги перед АВК. У випробуваннях різних препаратів застосовували різні критерії ефективності та безпечності, залучалися різні популяції хворих на НФП, але не можна не відзначити унікальні особливості апіксабану: він зменшував загальну смертність, а також частку пацієнтів, що переривали антикоагулянтну терапію, порівняно з АВК (Potpara та співавт., 2012).

Апіксабан – єдиний ПОАК, який порівнювали в межах досліджень не лише з АВК, а й із АСК: ризик великих кровотеч у пацієнтів, які отримували апіксабан, був нижчим, ніж у групі АВК (ARISTOTLE), та зіставний із таким при використанні АСК (AVERROES). Важливо зазначити, що у випробуванні ARISTOTLE як стандартна доза апіксабану 5 мг двічі на добу, так і знижена – 2,5 мг двічі на добу, сприяли кращому профілю ефективності й безпечності, ніж АВК (Granger та співавт., 2011). Також на тлі приймання обох доз було продемонстровано подібну

ефективність і безпечність у пацієнтів старечого віку (\geq 75 років) (Halvorsen та співавт., 2014).

Окрім того, спікер зупинився на відмінностях між клінічними дослідженнями ПОАК та реальною клінічною практикою їхнього застосування. У випробуванні GARFIELD, що спиралося на дані світового реєстру пацієнтів із НФП, було виявлено високу частоту призначення ПОАК у нерекomenдованих низьких або високих дозах, що впливало на ефективність і безпечність терапії. Частка хворих, які необгрунтовано приймали препарат у високих дозах, була найбільшою для ривароксабану, в низьких – апіксабану (Samt та співавт., 2018).

Нещодавно опубліковані результати дослідження А.Д. Samt та співавт. (2020), в якому були визначені предиктори застосування ПОАК у нерекomenдованих низьких дозах. Зокрема, це характеристики, які підвищують імовірність того, що пацієнт необгрунтовано отримуватиме ПОАК у низькій дозі. Серед них жіноча стать, вік \geq 65 років, цукровий діабет, антитромботична терапія тощо. Особи, які перенесли інсульт або страждали на хронічну хворобу нирок, навпаки, не були схильні до немотивованого зниження дози ПОАК. Лектор навів дані, отримані у Великій Британії: якщо у клінічних дослідженнях, згідно з рекомендаціями, дозу 2,5 мг двічі на добу отримують близько 5 % хворих групи апіксабану, то в реальній клінічній практиці – понад 36 % (Fay та співавт., 2016).

За даними L.A. García Rodríguez та співавт. (2019), також отриманими у Великій Британії, апіксабан у низькій дозі приймають 21,6 % пацієнтів, яким він призначений. При цьому необгрунтовано знижені дози апіксабану призначають значно частіше, ніж високі. Дослідження в Польщі показало, що 46,3 % хворих на НФП під час виписування з лікарні було призначено ПОАК у зниженій дозі, причому 16,4 % – необгрунтовано. На апіксабан припадало 30 % знижень дози без належної причини, найчастіше в пацієнтів старечого віку (Jelonek та співавт., 2018).

О.Й. Жарінов також навів результати аналізу даних американського реєстру Orbit-AFII, в який увійшли пацієнти з НФП. Виявлено, що 1 із 7 хворих отримує знижену дозу ПОАК, причому в більшості випадків – необгрунтовано. Порівняно з пацієнтами, які використовують терапію в належному стандартному дозуванні, серед тих, хто приймає препарат у необгрунтовано знижених дозах, ризик тромбоемболічних подій підвищується на 56 %, смерті – на 161 % (Steinberg та співавт., 2018). Зростання ймовірності смерті внаслідок застосування ПОАК

у nereкомендованих дозах – як високих, так і низьких, підтверджують результати дослідження A.J. Samm та співавт. (2020). Аналіз даних данського національного реєстру осіб із НФП також показав, що зниження дози апіксабану до 2,5 мг двічі на добу погіршує ефективність лікування (Nielsen та співавт., 2017).

Проте варто зазначити, що лікар повинен ставитися до пацієнтів індивідуально та, базуючись на рекомендаціях із застосування препарату, брати до уваги особливості кожного хворого. Так, пацієнти віком від 80 років (такий вік є фактором, що в комплексі з іншими впливає на зниження дози апіксабану) – дуже гетерогенна категорія, адже особи після 81 та 95 років можуть потребувати різних підходів. Дослідження за участю пацієнтів віком від 65 років показало, що результатом використання апіксабану в рекомендованих дозах є вища концентрація препарату в плазмі, ніж можна очікувати, з огляду на дані клінічних випробувань (Sukumar та співавт., 2019).

Основна мета застосування ПОАК – запобігання інсульту та іншим тромботичним ускладненням у пацієнтів із НФП. Зменшення дози

ПОАК заради зниження ризику кровотеч має бути обґрунтованим. Інструментом, рекомендованим у настанові ЄТК (2020) щодо діагностики та лікування пацієнтів із НФП, є шкала HAS-BLED, яка дозволяє (Hindricks та співавт., 2020):

- виявити пацієнтів із низьким ризиком, яким можуть бути призначені ПОАК у стандартних дозах;
- визначити частоту медичного спостереження для хворих із підвищеним ризиком;
- проводити модифікацію факторів ризику кровотеч;
- встановити тривалість комбінованої антитромботичної терапії за її потреби (наприклад, після черезшкірного коронарного втручання).

Насамкінець професор О.Й. Жарінов зауважив, що, згідно з даними рандомізованих клінічних досліджень, ефекти від застосування ПОАК у знижених і стандартних дозах є еквівалентними, але оптимального балансу ефективності/безпечності можна досягти при зменшенні дозування лише за визначеними критеріями (Steinberg та співавт., 2018).

Підготувала Тетяна Ткаченко

Редакція журналу «Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія» щиро дякує газеті «Здоров'я України» за сприяння в підготовці цього матеріалу.

Оголошення

ДУ «Інститут серця МОЗ України» оголошує конкурс на заміщення посади

**наукового співробітника відділу діагностики патології серця
та магістральних судин (1 посада на 0,25 ст.).**

**Приєм документів – 30 днів від дня опублікування
цього оголошення.**

Адреса установи: 02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а.