

# Резолюція наради експертів «Персоніфікована антитромботична терапія як міждисциплінарна проблема»

21.06.2016 р., м. Київ

Системний підхід до вивчення ішемічних судинно-мозкових захворювань сприяв виникненню й розвитку концепції гетерогенності ішемічних порушень мозкового кровообігу, що свідчить про різноманіття та неоднорідність етіологічних причин і патологічних механізмів їх розвитку.

На сьогодні накопичені дані дозволяють говорити про концепцію існування комплексу універсальних механізмів дисрегуляції систем гемореології, гемостазу й атромбогенної активності судинної стінки при судинно-мозкових захворюваннях. До 30 % мозкових інсультів асоційовані з фібриляцією передсердь (ФП).

Поширеність венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ), за даними міжнародних реєстрів, становить 1,4–1,9 події на 1000 населення в рік. Для України цей показник може сягати понад 65 тис. випадків у рік.

Венозні тромбоемболії (ВТЕ) асоційовані з розвитком посттромботичного синдрому (50–60 %) та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії, що своєю чергою призводять до подальшого погіршення стану хворого та ризику виникнення ВТЕУ.

На нараді експертів поставлено нагальні питання міждисциплінарного підходу до діагностики, лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку тромбоемболічних серцево-судинних захворювань (інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА)). Висунуто пропозиції щодо розробки алгоритмів ведення цієї категорії хворих. Обговорені дискусійні питання використання нових пероральних антикоагулянтів, зокрема апіксабану, враховуючи різні клінічні ситуації.

У засіданні взяли участь 9 провідних експертів хірургічного та терапевтичного профілю. Експерти запропонували ведення хворих із судинно-мозковими захворюваннями міждисциплінарною командою лікарів із залученням кардіолога, невролога, пульмонолога та судинного хірурга за необхідністю. Також обговорили

питання вибору нових оральних антикоагулянтів (НОАК) у різних категорій хворих з високим ризиком тромбоутворення.

**1. У пацієнтів з ФП та підвищеним ризиком внутрішньочерепної кровотечі** для зменшення можливості розвитку інсульту повинні призначатися НОАК: апіксабан, дабігатран, або ривароксабан. Вибір перорального антикоагулянта залежить від клінічних та фізіологічних особливостей пацієнта. Апіксабан має нижчий ризик великих шлунково-кишкових кровотеч порівняно з варфарином. За результатами проведених субаналізів, апіксабан продемонстрував кращі можливості щодо профілактики тромбоемболій і значне зниження клінічно значущих кровотеч порівняно з варфарином в осіб віком  $\geq 80$  років та в осіб віком  $\geq 75$  років з різною швидкістю клубочкової фільтрації.

Також у дослідженні ARISTOTLE апіксабан достовірно знизив відносний ризик смерті з будь-якої причини на 11 %. Препарат показав переваги в пацієнтів з різним станом ниркової функції порівняно з варфарином (ARISTOTLE) і у хворих з ФП та хронічною хворобою нирок III стадії порівняно з ацетилсаліциловою кислотою – АСК (AVERROES).

**2. У пацієнтів з ФП і гострим коронарним синдромом**, згідно з рекомендаціями щодо реваскуляризації міокарда та лікування гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST, можливе застосування НОАК в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією і в окремих випадках, при високому ризику кровотеч, – у комбінації з клопідогрелем для запобігання виникненню тромбоемболічних ускладнень ФП, використання НОАК не мають переваг.

Застосування апіксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу може бути припустимим у комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією на тлі та після гострого коронарного синдрому. Ця теза базується на європейських рекомендаціях щодо реваскуляризації міокарда і лікування

гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST. Подальші дослідження мають бути проведені для підтвердження використання подвійної антитромбоцитарної терапії, на тлі та після гострого коронарного синдрому.

**3. У пацієнтів з ФП** та супутньою серцевою недостатністю (CH) існує високий ризик інсульту та системних тромбоемболій різної локалізації, зокрема ВТЕ. Наразі провідним інструментом оцінки ризику розвитку інсульту в пацієнтів з ФП є шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, яка зокрема передбачає наявність CH або зниження фракції викиду лівого шлуночка ( $\leq 40\%$ ). За даними субаналізу дослідження ARISTOTLE, апіксабан мав переваги порівняно з варфарином щодо ефективності для профілактики інсульту і системних тромбоемболій та щодо безпечності застосування в пацієнтів із CH.

Приймаючи рішення про необхідність корекції дози НОАК, а також визначаючи періодичність амбулаторних візитів хворих із CH, слід мати на увазі недостатню інформативність показника кліренсу креатиніну, розрахованого за формулою Кокрофта – Голта в пацієнтів з CH із затримкою рідини в організмі. У подібних випадках доцільно розглянути використання розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації за формулами EPI-CKD або MDRD.

**4. У пацієнтів з ФП, які підлягають кардіоверсії.** Кардіоверсія, як електрична, так і медикаментозна, асоціюється з ризиком розвитку клінічних тромбоемболічних подій протягом першого місяця, який становить 5–7 %, якщо пацієнти з ФП отримують неадекватну терапію антикоагулянтами. Ретроспективний аналіз III фази досліджень НОАК (RE-LY, ROCKET AF, і ARISTOTLE) не виявив відмінностей щодо безпечності та ефективності між терапією антагоністами вітаміну К та НОАК у пацієнтів з ФП, які підлягають кардіоверсії.

У дослідженні ARISTOTLE (n=18 201) 743 процедури кардіоверсії були проведені у 540 хворих (265 хворих у групі апіксабану і 275 – у групі варфарину). Через 30 днів після кардіоверсії жодного інсульту або системної емболії не зареєстровано в жодній групі. У двох із пацієнтів (по одному в кожній групі) виникла велика кровотеча. Аналіз хворих, яким була виконана кардіоверсія в дослідженні ARISTOTLE, передбачає, що стратегія лікування апіксабаном, принаймні кілька тижнів до кардіоверсії і після неї, виявилася ефективною, але залишаються невизначеності,

які підкреслюють необхідність отримання додаткових даних про найбезпечніші підходи до кардіоверсії в пацієнтів, які отримують апіксабан.

На основі інтерпретації результатів клінічних випробувань можна припустити, що антагоністи вітаміну К залишаються стандартом лікування у хворих з ФП, які підлягають кардіоверсії. Наявні дані свідчать про те, що НОАК є безпечною та ефективною альтернативою з практичними перевагами, такими як скорочення часу до кардіоверсії.

Наразі дослідження, що тривають, нададуть додаткову інформацію про безпечність кардіоверсії в пацієнтів, які приймають НОАК, з акцентом на пацієнтів, які не отримували антикоагулянтної терапії, та/або пацієнтів, які потребують швидкої кардіоверсії.

**5. У пацієнтів з ФП та перенесеним інсультом, транзиторною ішемічною атакою.**

Усі рандомізовані дослідження, які порівнюють НОАК з варфарином, були проведені в підгрупах пацієнтів з перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (TIA). У дослідженні AVERROES, в якому порівнювали апіксабан з АСК у хворих з ФП, також були підгрупи пацієнтів із вторинною профілактикою інсульту. Підгрупи з перенесеним інсультом або TIA були занадто малі, щоб провести статистично значуще порівняння НОАК з варфарином, але тести гетерогенності не виявили жодних відмінностей щодо безпечності або ефективності в пацієнтів з перенесеним інсультом / TIA і без них.

У метааналізі 14 527 пацієнтів з перенесеним інсультом або TIA (дослідження RE-LY, ARISTOTLE і ROCKET AF) використання НОАК було пов'язане зі значним зниженням частоти виникнення інсульту та системної емболії порівняно з варфарином. Застосування НОАК порівняно з варфарином також було пов'язане з меншою кількістю великих кровотеч, в основному за рахунок зниження частоти геморагічного інсульту.

Для вторинної профілактики інсульту апіксабан показав більшу ефективність, ніж АСК, з таким самим ризиком кровотечі в дослідженні AVERROES. Після перенесеного TIA або інсульту комбінована терапія НОАК з антитромбоцитарними препаратами не рекомендується. У порівнянні з монотерапією НОАК комбінована терапія не має переваг щодо запобігання виникненню ішемічних кінцевих точок, але підвищує ризик великих кровотеч. У пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або TIA, і які отримують недостат-

ньо контрольовану терапію варфарином, доцільним є переведення на лікування НОАК. Згідно з результатами досліджень, препарати групи НОАК мають переваги порівняно з варфарином для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів з ФП. АСК не слід використовувати для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів з ФП. Поєднання антитромбоцитарної терапії з НОАК у пацієнтів з ФП не має переваг для запобігання розвитку великих ішемічних подій порівняно з монотерапією і має обмежуватися певними періодами високого ризику.

У дослідженнях не вивчали ризик і переваги початку або поновлення лікування НОАК у ранні терміни після ТІА та ішемічного інсульту в пацієнтів з ФП. Пацієнти з ТІА або інсультом, які розвинулися протягом 7–30 днів до початку дослідження, були вилучені з рандомізованих випробувань НОАК. На сьогодні існують рекомендації щодо ініціації застосування антикоагулянтів, на підставі консенсусної думки експертів EHRA, які узгоджуються з правилом 1–3–6–12-й день. Але це є консенсусом та думкою експертів кардіологів і аритмологів. Потрібні подальші клінічні дослідження та відповідні рекомендації провідних неврологічних асоціацій для запровадження цієї стратегії в клінічну практику.

**6. У пацієнтів з тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок та ТЕЛА для лікування і вторинної профілактики.** Згідно з рекомендаціями АССР 2015 р. для тривалої профілактики і терапії ВТЕ вибір НОАК потребує індивідуалізованого підходу і залежить від клінічної ситуації, супутнього захворювання та/або стану пацієнта.

3 урахуванням зареєстрованих в Україні НОАК:

1. У разі наявності злоякісної пухлини перевагу віддають низькомолекулярним гепаринам (НМГ).

2. За необхідності уникати парентерального введення препаратів доцільно застосовувати ривароксабан, апіксабан, антагоністи вітаміну К. Дабігатран вимагає початкового парентерального введення.

3. За необхідності призначення пероральної терапії один раз на добу переваги мають ривароксабан та антагоністи вітаміну К.

4. У разі наявності захворювань печінки та коагулопатії перевага віддається НМГ. НОАК протипоказані при підвищенні міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) через хворобу печінки. Застосування антагоністів вітамі-

ну К складно контролювати, оскільки МНВ може не відобразити антитромботичний ефект.

5. У разі наявності захворювання нирок та кліренсу креатиніну < 30 мл/хв кращими антикоагулянтами вважають антагоністи вітаміну К. НОАК та НМГ протипоказані при тяжкій нирковій недостатності. Дозу НОАК обирають, враховуючи рівень функції нирок.

6. При супутній ішемічній хворобі серця вибір має бути між антагоністами вітаміну К, ривароксабаном та апіксабаном. Антитромбоцитарної терапії слід уникати, якщо це можливо, в пацієнтів, які отримують антикоагулянти, через підвищення ризику кровотеч.

7. За наявності диспепсії або шлунково-кишкових кровотеч в анамнезі кращими антикоагулянтами є антагоністи вітаміну К та апіксабан. Дабігатран посилює диспепсію. Прийом дабігатрану, ривароксабану може бути пов'язаний з більшою кількістю шлунково-кишкових кровотеч, ніж прийом антагоністів вітаміну К.

8. При недотриманні пацієнтом режиму призначення препаратів рекомендовані антагоністи вітаміну К; моніторинг МНВ може допомогти виявити проблеми з комплаєнсом. Тим не менше, деякі пацієнти можуть дотримуватися режиму терапії НОАК, оскільки він менш складний.

9. При застосуванні тромболітичної терапії перевага зберігається за нефракціонованим гепарином. Накопичено великий досвід його використання у пацієнтів, які отримували тромболітичну терапію.

10. За необхідності введення реверсного препарату призначають антагоніст вітаміну К та нефракціонований гепарин.

11. Вагітність або ризик вагітності. Перевага віддається НМГ. Інші антикоагулянти можуть проникати крізь плаценту.

У дослідженні AMPLIFY при початковому і довгостроковому лікуванні ВТЕ апіксабан продемонстрував скорочення кількості рецидивів ВТЕ, випадків смерті, пов'язаних з ВТЕ, близьку до еноксапарину/варфарину ефективність. У групі лікування апіксабаном виявлено значне зниження відносного ризику (на 69 %) великих кровотеч порівняно з групою лікування еноксапарином/варфарином а також значне зниження ризику за всіма зазначеними в протоколі, пов'язаними з кровотечами кінцевими точками порівняно з лікуванням еноксапарином/варфарином.

У розширеній фазі дослідження AMPLIFY (AMPLIFY-EX) апіксабан порівняно з плацебо знижував частоту випадків рецидиву ВТЕ і смерті з будь-яких причин. Водночас апіксабан продемонстрував таку ж частоту великих та інших кровотеч, як і у групі плацебо.

У випадку розвитку гострого венозного тромбозу в пацієнтів з ФП, що приймають апіксабан з метою профілактики інсульту, в якості одного із лікувальних підходів доцільно розглянути збільшення його дози до рекомендованої при цьому клінічному стані – 10 мг двічі на добу впродовж тижня, надалі – 5 мг двічі на добу.

**7. У пацієнтів з ТЕЛА** виконання сучасних протоколів надання медичної допомоги не дозволяє домогтися повної нормалізації показників гемодинаміки малого кола кровообігу. Існує необхідність проведення вторинної профілактики шляхом призначення на амбулаторному етапі після перенесеної ТЕЛА лікарських препаратів з доведеною клінічною ефективністю. На сьогодні практично не сформована система етапного спостереження за цим контингентом хворих і остаточно не створені й не визначені лікувальні установи, які проводять такий моніторинг. Іншими словами – немає

етапності надання медичної допомоги хворим, які перенесли ТЕЛА. Незважаючи на наявні діагностичні можливості, практичні лікарі рідко на амбулаторному етапі підозрюють ТЕЛА, не кажучи про виокремлення різних патогенетичних її форм і проведення індивідуалізованої терапії.

Таким чином, вибір НОАК повинен залежати від клінічної ситуації й мати персоніфікований підхід. Виходячи з даних провідних досліджень (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET AF) апіксабан порівняно з варфарином показав найбільшу перевагу: в зменшенні кровотеч, у пацієнтів з порушенням ниркової функції та у хворих похилого віку ( $\geq 75$  років).

Отримані на сьогодні дані свідчать про певні успіхи у профілактиці кардіоемболічного інсульту. Пацієнти з ризиком виникнення цього типу гострого порушення мозкового кровообігу повинні спостерігатися і в кардіолога, і у невролога. Адекватна й індивідуалізована терапія дозволяє суттєво зменшити ймовірність судинно-мозкових порушень у цієї категорії хворих. Значною мірою це пов'язано з розробкою сучасних ефективних НОАК, що підвищують прихильність хворих до терапії.

**За підтримки компанії Pfizer.**