

**АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ
ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ
(ОГЛЯД СУЧАСНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ)**

УДК 616.12-008.313.2:616-035

В.В.Бугерук, О.Б.Волошина, І.С.Лисий, О.Р.Дукова

Одеський національний медичний університет

Резюме. В статті обговорюються проблеми профілактичної антитромботичної терапії хворих з неклапанною фібриляцією передсердь в практиці сімейного лікаря. Тактика сімейного лікаря базується на сучасних Українських та Європейських рекомендаціях щодо ведення хворих з фібриляцією передсердь та використання нових пероральних антикоагулянтів. Розглянуті особливості призначення ривароксабану та дабігатрану в різних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: фібриляція передсердь, антитромботична терапія, практика сімейного лікаря, ривароксабан, дабігатран.

Фібриляція передсердь (ФП) – одне з найбільш розповсюджених та небезпечних своїми потенційними ускладненнями порушень ритму. За даними Фремінгемського дослідження, ФП є найбільш важливими фактором ризику виникнення інсульту, збільшуючи ризик в 4,8 разів, порівняно із особами без ФП [1].

Основні Європейські та Українські рекомендації з ведення хворих із ФП оновлені із урахуванням нових даних доказової медицини. Сімейний лікар має приділити особливу увагу визначенню тромбоемболічного ризику пацієнта, щойно в пацієнта діагностовано будь-яку форму ФП (пароксизмальну, персистуючу, тривало персистуючу, постійну). Оцінку тромбоемболічного ризику проводять за шкалою CHA₂DS₂-VASc, котра враховує наявність: С - застійної серцевої недостатності, 1 бал; Н – артеріальної гіпертензії – 1 бал; А – вік пацієнта 75 років і старше – 2 бали; D – цукровий діабет – 1 бал; S – перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака або тромбоемболія – 2 бали; V – захворювання коронарних, периферичних артерій, атеросклероз аорти – 1 бал; A – вік 65-74 років – 1 бал; Sc – жіноча стать – 1 бал [2, 3, 4].

При клапанній ФП пацієнт обов'язково отримує антикоагулянтну терапію антагоністами вітаміну К (АВК) із регулярним визначенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Пацієнтам молодшим 65 років з ізольованою ФП, включаючи жінок, антитромботична терапія не рекомендується. Немає необхідності в прийомі антикоагулянтів і для пацієнтів із ризиком 0 балів за

шкалою CHA₂DS₂-VASc. Якщо ризик складає 1 бал та більше, обов'язковим вважається використання пероральної антикоагулянтної терапії. Можна рекомендувати антагоніст вітаміну К (АВК) – варфарин, за умови жорсткого дотримання режиму дозування із регулярним лабораторним контролем МНВ та підтриманням показника на рівні 2,0-3,0. Варфарин довів свою клінічну ефективність в багатьох клінічних ситуаціях протягом 60 років, проте повільне досягнення антикоагулянтного ефекту, необхідність в постійному лабораторному моніторингу із корекцією дози, взаємодія із багатьма медикаментами та компонентами їжі, вузьке терапевтичне вікно, генетична резистентність до його антикоагулянтного ефекту в деяких осіб, додаткова робота для лікарів обмежують використання АВК [5].

Успішно завершено клінічні випробування, що довели ефективність нових пероральних антикоагулянтів (НОАК) у хворих із ФП. В Україні зареєстровано та дозволено до використання інгібітор Ха фактора ривароксабан та прямий інгібітор тромбіну дабігатран. Рішення щодо призначення НОАК базується на основних показаннях до використання НОАК, положень діючих рекомендацій, виборі хворого. Сімейний лікар повинен переконатися, що пацієнт розуміє важливість регулярного, щоденного прийому НОАК та небезпеку самовільної відміни та пропуску прийому препарату в зв'язку з швидким зниженням протективного антикоагулянтного ефекту [5, 6].

В 2013 р. Європейська Асоціація Серцевого Ритму (EHRA) прийняла практичні рекомендації по використанню нових оральних антикоагулянтів у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП). Думка європейських експертів базується на наявній доступній доказовій базі по НОАК. У рекомендаціях особливу увагу приділено особливостям оптимального використання НОАК, нюанси дозування в специфічних клінічних ситуаціях та питання практичних клінічних підходів. Експерти EHRA рекомендують використовувати НОАК у хворих із фібриляцією передсердь суворо відповідно до показань з урахуванням ризику тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балів [5].

Для оцінки ризику геморагічних ускладнень використовують шкалу HAS-BLED, що враховує наявність артеріальної гіпертензії, дисфункції нирок/печінки, інсульту, геморагічних ускладнень в анамнезі або схильності до геморагічних ускладнень, лабільне МНВ, похилий вік (>65 років), застосування інших лікарських засобів/зловживання алкоголем (кожна проблема – 1 бал). Сума ≥ 3 балів за цією шкалою вказує на «високий ризик», і для таких пацієнтів показані деякі застереження та регулярні обстеження після початку антитромботичної терапії [11].

Також враховують супутню медикаментозну терапію, котра може потенціювати або знижувати антикоагулянтний ефект НОАК. Слід обов'язково рекомендувати пацієнту мати при собі інформацію щодо антикоагулянтного препарату, який він вживає. Оптимальним вважається спеціальний паспорт

хворого, бланк котрого доступний на сайті ESC www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-AF.

Пацієнт відвідує сімейного лікаря кожні три місяці. Під час візиту лікар перевіряє комплайєнс хворого відносно щоденного прийому антитромботичної терапії. У деяких категорій хворих припустимий перерахунок наявних таблеток НОАК. Слід уважно відстежувати будь-які тромбоемболічні події, епізоди навіть незначних кровотеч. Важливо знати, які фармакотерапевтичні засоби хворий приймає, в т.ч. безрецептурні препарати, біологічно активні добавки до їжі. Обов'язковими лабораторними дослідженнями при обстеженні хворих на НОАК є: біохімічні показники функції печінки, нирок, загальний аналіз крові задля виявлення ранніх симптомів геморагічних ускладнень. Також призначається дата наступного візиту. Сімейний лікар повинен інформувати хворого щодо необхідності безперервного прийому НОАК, особливо під час подорожей.

НОАК, на відміну від варфарину та інших кумаринів, не потребують лабораторного моніторингу антикоагулянтного ефекту. Доза та режим прийому ривароксабану або дабігатрану не повинні бути змінені у відповідь на зміни показників згортання крові. Час, що пройшов між прийомом НОАК та моментом забору крові для лабораторного тесту, впливає на результати коагулограми. При використанні ривароксабану максимальний антикоагулянтний ефект спостерігається приблизно через 3 години [6]. Проте вимірювання антикоагулянтної активності може бути необхідним в критичній ситуації: при виникненні життєзагрозливих кровотеч, при тромбоемболічних подіях, при екстренній необхідності хірургічного втручання, в особливих ситуаціях у хворих із нирковою або печінковою недостатністю, при підозрі на передозування антикоагулянтами. Важливо контролювати функцію нирок у хворих, що приймають дабігатран, що має переважно нирковий механізм елімінації [5,8]. Антикоагулянтну активність дабігатрану можливо оцінити за допомогою активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Проте АЧТЧ має нелінійну залежність від концентрації дабігатрану. На мінімальній концентрації, тобто через 12 та 24 години, уповільнення АЧТЧ більше, ніж в 2 рази може бути пов'язаним із високим ризиком кровотечі. МНВ та протромбіновий час під впливом дабігатрану змінюються мало. АЧТЧ, протромбіновий час, МНО не підходять для оцінки активності ривароксабану та інших інгібіторів фактору Ха. Тому не слід відмінити ривароксабан при отриманні аномальних результатів коагулограми.

Дабігатран має невисоку біодоступність – 4-6% [7], тому в пелети для покращеного всмоктування додається винна кислота. Дабігатран призначається незалежно від прийому їжі. Інгібітори протонної помпи та H₂-гістаміноблокатори дещо знижують біодоступність дабігатрану, але це має незначний вплив на клінічну ефективність. Ривароксабан в дозі 20 мг слід приймати разом із їжею, що забезпечує майже 100% біодоступність.

Оцінка небажаної взаємодії інших лікарських засобів під час прийому НОАК повинна враховувати збільшення ризику кровотечі на 60% при одночасному прийомі аспірину, клопідогрелю, тиклопідіну, тикагрелору, нестероїдних протизапальних засобів. При комбінації НОАК з подвійною антитромбоцитарною терапією ризик кровотечі зростає в 2 рази [8,9].

Перехід із терапії антагоністом вітаміну К (варфарину) на ривароксабан відбувається під лабораторним контролем. Пацієнт припиняє прийом варфарину, а наступного дня вимірює МНВ. Ривароксабан можна призначати при $MNV \leq 3,0$. При $MNV > 3,0$ контроль повторюють щоденно, призначаючи ривароксабан лише у випадку досягнення $MNV \leq 3,0$ [5].

Для забезпечення кращого комплайенсу до регулярного прийому антикоагулянта, що дозволяє суттєво знизити ризик кардіоеMBOLічних ускладнень, краще вибирати НОАК з одноразовим режимом дозування (ривароксабан), корисним вважається календарний формат блістерної упаковки препарату. До процесу інформування пацієнта щодо режиму та особливостей прийому антикоагулянта, можливих небажаних ефектів, бажано залучати членів сім'ї.

Якщо сімейний лікар виявив, що була припущена помилка в дозуванні НОАК, слід дати хворому чіткі інструкції щодо подальшої тактики прийому препарату. Якщо було пропущено чергову дозу ривароксабану – таблетку приймають, якщо пройшло не менше 12 годин з моменту пропущеного прийому. Якщо пацієнт помилково прийняв подвійну дозу – наступного дня слід продовжити звичайний прийом 1 таблетки без пропуску дози. Якщо невідомо, чи була прийнята доза, слід прийняти таблетку, надалі лікування продовжувати як звичайно. У пацієнтів із порушенням функції нирок високий ризик як тромбоеMBOLічних ускладнень, так і кровотеч [10]. Внаслідок потенційного впливу зниження функції нирок на метаболізм дабігатрану, він не може бути препаратом вибору у таких хворих, тобто не може бути використаний у 15-30% хворих із ФП. Знижену дозу ривароксабану 15 мг вивчено в клінічному дослідженні ROCKET-AF та рекомендовано хворим із кліренсом креатініну 30-49 мл/хв. Для хворих на гемодіалізі більш прийнятні АВК [11]. Також слід забезпечувати регулярний моніторинг ниркової функції.

Незважаючи на хорошу переносимість та високий профіль безпеки при використанні НОАК, сімейний лікар має бути готовим до ситуацій передозування антикоагулянта, зміни антикоагулянтного статусу та підвищеного ризику кровоточивості. Можливими причинами таких подій може бути навмисне або випадкове перевищення дози НОАК, порушення функції нирок, взаємодія лікарських засобів між собою. Ривароксабан не всмоктується в дозі більше, ніж 50 мг/добу, що значно знижує ризик передозування. Подвійний шлях виведення ривароксабану зменшує кількість потенційних взаємодій з іншими фармакотерапевтичними засобами до тих препаратів, що мають вплив на обидва шляхи метаболізму [7]. Є повідомлення щодо передозування дабігатрану в Європі [12].

У випадку незначних кровотеч, що не становлять життєвої загрози для хворого, найкращим антидотом для НОАК вважається час. Через 12-24 години фізіологічно здійснюється гемостаз внаслідок короткого періоду напіввиведення препарату. При більш серйозних кровотечах хворий потребує госпіталізації для забезпечення механічного гемостазу та використання, у випадку необхідності, концентратів факторів згортання II, VII, IX, X, рекомбінантного активованого фактору VII, активованого концентрату протромбінового комплексу. При плановому хірургічному втручанні (екстракція 1-3 зубів, хірургічні втручання на пародонті, хірургічне лікування абсцесу, встановлення імпланта, при офтальмологічних втручаннях з приводу катаракти, глаукоми, при діагностичній ендоскопії без хірургічних процедур, поверхневих дерматологічних втручаннях) не потрібно зупиняти прийом антикоагулянта [5].

Таким чином, сімейний лікар приймає активну участь у виявленні хворих із різними формами ФП, визначає покази до проведення антитромботичної терапії згідно існуючих клінічних настанов, підтримує призначення антикоагулянтного препарату, забезпечує постійний лабораторний контроль при використанні антагоністів вітаміну К, моніторує прийом пацієнтом АВК або НОАК. Для зниження ризику геморагічних ускладнень проводиться роз'яснювальна робота щодо дозування ліків. Впровадження та тривале застосування сучасної антитромботичної терапії в практиці сімейної медицини може покращити прогноз хворих з ФП.

Література:

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study/Stroke. – 1991. – 22.- P. 983-988.
2. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – Київ, 2011. – 159 с.
3. Camm A. John, Gregory Lip Y.H., Raffaele De Caterina et al., 2012 Focused update of ESC guidelines for the management of AF/European Heart Journal. – 2012. 33 – P. 2719–2747.
4. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation./Chest - 2010 -137 – P.263–272.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation./Europace. – 2013 - 15. – P. 625-651.
6. Wanat MA. Novel oral anticoagulants: A review of new agents./Postgrad Med. 2013 - 125(4) – P. 103-114.

7. Kubitza D. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor./Br J Clin Pharmacol. - 2010 Nov. - 70 (5) – P. 703-12.

8. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt W.F. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial./Lancet. – 2013 - 30;381(9872) – P. 1107-1159.

9. Oldgren J. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial./Eur Heart Journal. – 2011. – 32. –P. 2781-2789.

10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HASBLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey./Chest. - 2010 - 138(5) – P. 1093-1100.

11. Gregory Y.H. Lip, Kurt Huber, Felicita Andreotti. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). / Europ Heart Journal. – 2010. – 31. – P. 1311-1318.

12. Woo J.S., Kapadia N., Phanco S.E., Lynch C.A. Positive outcome after intentional overdose of dabigatran/J Med Toxicol. – 2013. - 9(2) – P. 192-195.