

Антитромботична терапія в лікуванні хворих із фібриляцією передсердь у практиці сімейного лікаря (огляд сучасних клінічних рекомендацій)

В.В. Бугерук, О.Б. Волошина, І.С. Лисий, О.Р. Дукова
Одеський національний медичний університет

У статті обговорюються проблеми профілактичної анти-тромботичної терапії хворих з неклапанною фібриляцією передсердь у 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 поширених та небезпечних своїми потенційними ускладненнями порушень ритму. За даними Фремінгемського дослідження ФП є найбільш важливим фактором ризику виникнення інсульту, збільшуючи ризик у 4,8 разу порівняно з особами без ФП [1].

Основні Європейські та Українські рекомендації з ведення хворих із ФП оновлені із урахуванням нових даних доказової медицини. Сімейний лікар має приділяти особливу увагу визначенню тромбоемболічного ризику пацієнта, щойно в пацієнта діагностовано будь-яку форму ФП (пароксизмальну, персистувальну, тривало персистувальну, постійну). Оцінювання 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 більше – 2 бали; D – цукровий діабет – 1 бал; S – перенесений інсульт, або транзиторна ішемічна атака, або тромбоемболія – 2 бали; V – захворювання коронарних, периферійних артерій, атеросклероз аорти – 1 бал; А – вік 65–74 роки – 1 бал; Sc – жіноча стать – 1 бал [2–4].

При клапанній ФП пацієнт обов'язково отримує антикоагулянтну терапію антагоністами вітаміну К (АВК) із регулярним визначенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Пацієнтам, молодшим за 65 років з ізольованою ФП, включаючи жінок, антитромботична терапія не рекомендується. Немає необхідності у вживанні антикоагулянтів для пацієнтів із ризиком 0 балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Якщо ризик складає 1 бал та більше, обов'язковим вважають використання пероральної антикоагулянтної терапії. Можна рекомендувати АВК (варфарин) за умови жорсткого дотримання режиму дозування із регулярним лабораторним контролем МНВ 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 вживання НОАК та безпеку самовільної відміни та пропуску вживання препарату у зв'язку з швидким зниженням протективного антикоагулянтного ефекту [5, 6].

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

Для оцінювання 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. Сума ≥ 3 балів за цією шкалою свідчить про «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 вважають спеціальний паспорт хворого, бланк якого 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 комплаєнс хворого відносно щоденного вживання антитромботичних ліків. 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 вживає, у т.ч. безрецептурні препарати, біологічно активні добавки до їжі. Обов'язковими лабораторними дослідженнями під час обстеження хворих є: аналіз на біохімічні показники функції печінки, нирок, загальний аналіз крові задля виявлення ранніх симптомів геморагічних усклад-

день. Також призначають дату наступного візиту. Сімейний лікар повинен інформувати хворого щодо необхідності безперервного вживання НОАК, особливо під час подорожей.

НОАК, на відміну від варфарину та інших кумаринів, не потребують лабораторного моніторингу антикоагулянтного ефекту. Доза та режим вживання ривароксабану або дабігатрану не повинні бути змінені у відповідь на зміни показників згортання крові. Час, що пройшов між вживання НОАК та моментом забору крові для лабораторного тесту, впливає на результати коагулограми. При використанні ривароксабану максимальний антикоагулянтний ефект спостерігають приблизно через 3 год [6]. Проте вимірювання антикоагулянтної активності може бути необхідним у критичній ситуації: при виникненні життєзагрозливих кровотеч, при тромбоемболічних подіях, при екстреній необхідності хірургічного втручання, в особливих ситуаціях у хворих із нирковою або печінковою недостатністю, при підозрі на передозування антикоагулянтами. Важливо контролювати функцію нирок у хворих, які вживають дабігатран, що має переважно нирковий механізм елімінації [5, 8]. Антикоагулянтну активність дабігатрану можливо оцінити за допомогою активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ). Проте АЧТЧ має нелінійну залежність від концентрації дабігатрану. На мінімальній концентрації, тобто через 12 год та 24 год, уповільнення АЧТЧ більше ніж у 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 оцінювання активності ривароксабану та інших інгібіторів фактора Ха. Тому не слід відмінати ривароксабан у разі отримання аномальних результатів коагулограми.

Дабігатран має невисоку біодоступність – 4–6% [7], тому в пелети для покращеного всмоктування додається винна кислота. Дабігатран призначають незалежно від споживання їжі. Інгібітори протонної помпи та H_2 -гістаміноблокатори дещо знижують біодоступність дабігатрану, але це має незначний вплив на клінічну ефективність. Ривароксабан у дозі 20 мг слід вживати разом із їжею, що забезпечує майже 100% біодоступність.

Оцінювання небажаної взаємодії інших лікарських засобів під час вживання НОАК повинно враховувати збільшення ризику кровотечі на 60% при одночасному вживанні аспірину, клопідогрелю, тиклопідіну, тикагрелору, нестероїдних протизапальних засобів. У разі комбінації НОАК з подвійною антитромбоцитарною терапією ризик кровотечі зростає у 2 рази [8, 9].

Перехід з терапії антагоністом вітаміну К (варфарину) до ривароксабану відбувається під лабораторним контролем. Пацієнт припиняє вживання варфарину, а наступного дня вимірює МНВ. Ривароксабан можна призначати при $MHB \leq 3,0$. У разі $MHB > 3,0$ контроль повторюють щоденно, призначаючи ривароксабан лише у випадку досягнення $MHB \leq 3,0$ [5].

Для забезпечення кращого комплаєнсу до регулярного вживання антикоагулянта, що дозволяє суттєво знизити ризик кардіоемболічних ускладнень, краще вибрати НОАК з одноразовим режимом дозування (ривароксабан), корисним вважають календарний формат блістерної упаковки препарату. До процесу інформування пацієнта щодо режиму та особливостей вживання 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 вживання препарату. Якщо було пропущено чергову дозу ривароксабану – таблетку вживають, якщо пройшло не менше 12 год з моменту пропущеного вживання. Якщо пацієнт помилково вжив подвійну дозу – наступного дня слід продовжити звичайну схему застосування – 1 таблетку без пропуску дози. Якщо не відомо, чи була вжити доза, слід

вжити таблетку, надалі лікування продовжувати як звичайно. У пацієнтів із порушенням функції нирок високий ризик як тромбоемболічних ускладнень, так і кровотеч [10]. Унаслідок 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 у 15 мг вивчено в клінічному дослідженні ROCKET-AF та рекомендовано хворим із кліренсом креатиніну 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 під час вживання НОАК, сімейний лікар має бути готовий 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 год фізіологічно здійснюється гемостаз унаслідок короткого періоду напіввиведення препарату. У разі більш серйозних кровотеч хворий потребує госпіталізації для забезпечення механічного гемостазу та використання, у випадку необхідності, концентратів факторів згортання II, VII, IX, X, рекомбінантного активованого фактора VII, активованого концентрату протромбінового комплексу. Під час планового хірургічного втручання (екстракція 1–3 зубів, хірургічні втручання на пародонті, хірургічне лікування абсцесу, встановлення імпланта, офтальмологічні втручання з приводу катаракти, глаукоми, діагностична ендоскопія без хірургічних процедур, поверхневі дерматологічні втручання) не потрібно зупиняти вживання антикоагулянта [5].

Таким чином, сімейний лікар бере активну участь у виявленні хворих із різними формами ФП, визначає показання до проведення антитромботичної терапії згідно з існуючими клінічними настановами, обирає антикоагулянтний препарат, забезпечує постійний лабораторний контроль у разі призначення антагоністів вітаміну К, моніторує вживання пацієнтом АВК або НОАК. Для зниження ризику геморагічних ускладнень проводять роз'яснювальну роботу щодо дозування ліків. Упровадження та тривале застосування сучасної антитромботичної терапії в практиці сімейної медицини може покращити прогноз хворих з ФП.

Анти тромботическая терапия в лечении больных с фибрилляцией предсердий в практике семейного врача (обзор современных клинических рекомендаций)

В.В. Бугерук, Е.Б. Волошина, И.С. Лысый, О.Р. Дукова

В статье обсуждаются проблемы профилактической анти тромботической терапии больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в практике семейного врача. Тактика семейного врача базируется на современных Украинских и Европейских рекомендациях по ведению больных с фибрилляцией предсердий и по использованию новых пероральных антикоагулянтов. Рассмотрены особенности использования ривароксабана и дабигатрана в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, анти тромботическая терапия, практика семейного врача, ривароксабан, дабигатран.

Management of antitrombotic therapy in atrial fibrillation patients in general practice (novel clinical practice guides review)

V.V. Bugeruk, E.B. Voloshyna, I.S. Lysyi, O.R. Ducova

The article describes main problems of antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in general practice.

General practitioner's treatment approach nowadays is based on novel Ukrainian and European practical guides for atrial fibrillation management, EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Peculiarities of dabigatran and rivaroxaban administration in certain clinical situations are discussed.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, general practice, rivaroxaban, dabigatran.

Сведения об авторах

Волошина Елена Борисовна – Одесский национальный медицинский университет, 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8. E.mail: gpodmu@mail.ru

Бугерук Виктория Викторовна – Одесский национальный медицинский университет, 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8.

Лысий Игорь Станиславович – Одесский национальный медицинский университет, 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8. E.mail: gpodmu@mail.ru

Дукова Ольга Робертовна – Одесский национальный медицинский университет, 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8. E.mail: gpodmu@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

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. – К., 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. Re?ning clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial ?brillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial ?brillation./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. Kubitz 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 user-friendly score (HASBLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial ?brillation patients: The Euro Heart Survey./Chest. – 2010. – 138 (5) – P. 1093–1100.
11. Gregory Y.H. Lip, Kurt Huber, Felicit 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.

Статья поступила в редакцию 16.09.2013