

Досвід антикоагулянтної терапії у пацієнтів з тромбоемболією легеневих артерій

Мета роботи — порівняльний аналіз застосування двох антикоагулянтів — дабігатрану і варфарину з метою лікування тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Досліджено демографічні та клінічні особливості пацієнтів двох груп, оцінено клінічну вірогідність даної патології згідно оригінальної версії Женевської шкали, стратифіковано ризику залежно від симптомів клінічного перебігу та частоти поширеності окремих факторів. Також спрогнозовано оцінку ризику кровотеч, виявлено частоту небажаних побічних ефектів та нових серйозних серцево-судинних ускладнень залежно від обраного антикоагулянту. Запропоновано комплексний профілактичний підхід з використанням діагностичних шкал HAS-BLED та ATRIA Bleeding Risk Score з метою зниження ризику кровотеч на фоні антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ТЕЛА.

Ключові слова:

тромбоемболія легеневих артерій, шкали ризику, дабігатран, варфарин.

*«Розум полягає не лише в знанні,
а й в умінні використовувати знання для діла»*

Арістотель (384–322 рр. до н. е.)

Венозна тромбоемболія, що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), є однією з провідних причин смертності, захворюваності і госпіталізації населення в розвинутих країнах світу. Традиційно пацієнтам з ТЕЛА, в гострому періоді захворювання, призначають тромболітичну і/або антикоагулянтну терапію. У подальшому більшість хворих з метою вторинної профілактики приймають непрямі антикоагулянти — антагоністи вітаміну К (АВК). Новітні досягнення доказової медицини значно розширили діапазон використання лікарських засобів (ЛЗ) у пацієнтів з даною патологією. В арсеналі практичних лікарів з'явилися нові пероральні антикоагулянти прямої дії, які забезпечують індивідуальний підхід для здійснення фармакотерапії (ФТ) таким пацієнтам. Нові антикоагулянти (НОАК) мають низку переваг над АВК стосовно ефективності та безпечності їх використання з метою вторинної профілактики ТЕЛА та гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), а також не потребують рутинного контролю такого показника коагулограми, як міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). У той же час досвід використання НОАК у переважній більшості кардіологів є обмежений.

Мета роботи — порівняння ефективності та безпечності застосування НОАК і АВК у пацієнтів з гострою та підгострою ТЕЛА. Проведено аналіз лікування 26 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіохірургічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні з приводу перенесеної ТЕЛА і тривалий час із подальшим 6–28 міс диспансерним спостереженням (середній період становив $12,4 \pm 0,3$ міс). Діагноз був встановлений за допомогою комп'ютерної томографії органів грудної клітки з контрастуванням легеневих артерій та додатковим підтвердженням специфічного для даної патології



**С.Д. Бабляк¹,
Ю.С. Рудик²,
А.Ф. Файник³**

¹ Львівська обласна клінічна лікарня

² ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

³ Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бабляк Сергій Дмитрович
к. мед. н., лікар-кардіолог вищої категорії кардіохірургічного відділення

79000, м. Львів, вул. Чернігівська, 7
Тел. (067) 307-40-54
E-mail: bablyserg2@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
22 січня 2018 р.

Таблиця 1. Демографічні та клінічні особливості пацієнтів із ТЕЛА з урахуванням супутньої серцево-судинної патології та обраного антикоагулянту, M ± m

Показник	Дабігатран 110—150 мг 2 рази на добу згідно шкали HAS-BLED (n = 12)	Варфарин 1,25—7,5 мг на добу залежно від величини МНВ (n = 14)	p
Вік, роки	68,8 ± 1,1	68,2 ± 1,0	p > 0,1*
Стать, жінки, n (%)	6 (50,0)	8 (57,2)	p > 0,05*
Середня доза, мг	8 пацієнтів (110 мг 2 рази на добу); 4 пацієнти (150 мг 2 рази на добу)	4,42 ± 0,15	—
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,7 ± 0,7	26,3 ± 0,6	p > 0,05*
Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт. ст.	147,6 ± 2,5	148,9 ± 2,7	p > 0,1*
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	83,5 ± 1,4	82,9 ± 1,4	p > 0,1*
Наявність гострої або підгострої ТЕЛА, n (%)	12 (100,0)	14 (100,0)	p > 0, 7*
Перенесений гострий інфаркт міокарда, n (%)	4 (33,3)	3 (21,4)	p < 0,01
Наявність фібриляції передсердь (ФП), n (%)	2 (16,7)	6 (42,9)	p < 0,004
Фракція викиду лівого шлуночка ≤ 40 %, n (%)	3 (25,0)	4 (28,6)	p > 0,1*
Перенесений ГПМК або транзиторна ішемічна атака, n (%)	2 (16,7)	5 (35,7)	p < 0,02
Гострий флеботромбоз, n (%)	9 (75,0)	11 (78,6)	p > 0,1*

Примітка. *Різниця статистично недостовірна. Так само в табл. 5, 10.

лабораторного показника як тест на D-димери [5]. Ехокардіографія та ультразвукове дослідження судин ніг також виконувались усім пацієнтам для уточнення діагнозу і з метою подальшого контролю перебігу захворювання.

Дані щодо клінічних характеристик пацієнтів представлені в табл. 1.

При підозрі на наявність ТЕЛА ми прагнули оцінити сукупність виявлених симптомів та визначити ступінь ймовірності даної патології у конкретних пацієнтів. З цією метою ми використовували оригінальну версію Женевської шкали [7] з тривірневою градацією клінічної вірогідності (табл. 2).

Отримані дані у групах пацієнтів, яким призначали АВК або НОАК, представлені в табл. 3, 4.

Підсумовуючи представлені вище дані, що характеризують симптоматику клінічної картини та вірогідність ТЕЛА, можна стверджувати, що достовірної різниці в сумарній кількості балів між пацієнтами обох груп виявлено не було, але у групі дабігатрану відсоток осіб з високою ймовірністю даної патології був помітно вищим, ніж у групі варфарину (58,33 vs 35,71 %; p < 0,02). Порівняльні дані наведені в табл. 5.

З метою оцінки ризику можливих кровотеч у пацієнтів з ТЕЛА та вибору оптимальної дози дабігатрану ми використовували шкалу HAS-BLED [6]. Сума балів ≥ 3 вказує на високий ризик даних ускладнень, а тому застосування будь-якого антитромботичного ЛЗ вимагає обережності.

Дана шкала розроблена у 2010 р. групою вчених Маастрихтського університету в Нідерландах [8], була протестована і довела свою високу чутли-

Таблиця 2. Оцінка клінічної вірогідності ТЕЛА згідно оригінальної версії Женевської шкали

Клінічний симптом	Кількість балів
Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ	3
Частота серцевих скорочень: 75—94 уд./хв	3
≥ 95 уд./хв	5
Хірургічне втручання чи переломи протягом останнього місяця	2
Кровохаркання	2
Злоякісна пухлина, що активно розвивається	2
Біль в одній нижній кінцівці	3
Біль при пальпації глибоких вен нижньої кінцівки та набряки однієї нижньої кінцівки	4
Вік > 65 років	1
Клінічна вірогідність за тривірневою шкалою:	
Низька	0—3
Середня	4—10
Висока	≥ 11

вість та специфічність на когорті, що складалася з 3678 пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП). Частина цих пацієнтів (65 %) отримувала АВК (з них 13 % — у поєднанні з аспірином і/або клопидогремом), 24 % — антиагреганти, 10 % не отримували жодної антитромбоцитарної терапії. Частота кровотеч становила 0,75; 0,97 і 1,42 % відповідно [3], що добре корелювало з результатами оцінки згідно шкали HAS-BLED.

У нашому дослідженні ризик кровотеч за даною шкалою ≥ 3 спостерігався у 8 пацієнтів з групи дабігатрану, отже, їм цей ЛЗ був призначений у дозі 110 мг двічі на добу, а 4 пацієнтам з ризиком < 3 — у дозі 150 мг двічі на добу. Стратифікація

Таблиця 3. Стратифікація ризику в групі дабігатрану (n = 12)

Клінічний симптом	Пацієнти з ТЕЛА, яким був призначений дабігатран у дозі 110—150 мг на добу											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ТГВ і/або ТЕЛА в анамнезі	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	3	0
Частота серцевих скорочень: 75—94 уд./хв ≥ 95 уд./хв	3	3	0	5	3	5	3	3	0	3	3	5
Хірургічні операції або переломи протягом останнього місяця	0	2	0	0	2	2	2	0	2	0	0	0
Кровохаркання	0	0	0	2	0	0	2	2	0	2	2	0
Онкологічні захворювання	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2
Однобічний біль у нижніх кінцівках	3	3	3	3	0	0	3	0	3	3	0	0
Біль у нижніх кінцівках при пальпації глибоких вен або однобічний набряк	0	4	0	0	4	3	0	4	0	0	4	0
Вік > 65 років	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1
Сумарна кількість балів	7	18	3	11	10	13	11	11	8	12	13	8
Клінічна вірогідність за тривірневою шкалою:												
Низька (Н) ймовірність				Н								
Середня (С) ймовірність	С				С				С			С
Висока (В) ймовірність		В			В		В	В	В		В	В

Таблиця 4. Стратифікація ризику в групі варфарину (n = 14)

Клінічний симптом	Пацієнти з ТЕЛА, яким був призначений варфарин у дозі 1,25—7,5 мг на добу													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ТГВ і/або ТЕЛА в анамнезі	0	3	0	3	0	0	0	3	0	0	3	0	0	3
Частота серцевих скорочень: 75—94 уд./хв ≥ 95 уд./хв	5	3	0	0	5	3	3	3	3	0	5	0	3	5
Хірургічні операції або переломи протягом останнього місяця	2	0	2	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0
Кровохаркання	2	0	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2
Онкологічні захворювання	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0
Однобічний біль у нижніх кінцівках	3	0	0	3	3	3	3	0	3	0	3	0	3	0
Біль у нижніх кінцівках при пальпації глибоких вен або однобічний набряк	0	0	4	0	0	4	0	0	0	0	4	4	0	4
Вік > 65 років	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1
Сумарна кількість балів	12	9	7	9	12	15	7	10	7	3	18	9	8	15
Клінічна вірогідність за тривірневою шкалою:														
Низька (Н) ймовірність											Н			
Середня (С) ймовірність		С		С	С			С	С	С		С	С	
Висока (В) ймовірність	В				В	В					В			В

Таблиця 5. Середній ризик ТЕЛА згідно оригінальної версії Женевської шкали у пацієнтів груп дабігатрану та варфарину, M ± m

Показник	Пацієнти з групи дабігатрану (n = 12)	Пацієнти з групи варфарину (n = 14)	p
Сумарна кількість балів	10,42 ± 0,34	10,07 ± 0,31	p > 0,1*
Висока ймовірність ТЕЛА (%)	7 (58,33)	5 (35,71)	p < 0,02

ризик за шкалою HAS-BLED, обчислена з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів обох груп, представлена в табл. 6, 7.

Слід наголосити, що у групі дабігатрану ми використовували дану шкалу для вибору відповідної дози ЛЗ, а у групі варфарину розраховували ризик можливих кровотеч лише для порів-

няння з групою дабігатрану (відмінності між пацієнтами обох груп недостовірні; p > 0,1). Дозу варфарину розраховували за показником МНВ (з визначенням середньої дози ЛЗ упродовж усього досліджуваного періоду).

Як показано в табл. 6, 7, середня кількість балів за шкалою HAS-BLED у групах дабігатрану та

Таблиця 6. Оцінка ризику кровотеч у групі дабігатрану та підбір доз за шкалою HAS-BLED (n = 12)

Клінічний симптом	Пацієнти з ТЕЛА, яким був призначений дабігатран у дозі 110–150 мг на добу											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Неконтрольований САТ	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Печінкова недостатність	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
Ниркова недостатність	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
Інсульт	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Кровотеча, анемія	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1
Лабільне МНВ	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0
Вік > 65 років	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1
Аспірин або неспецифічні протизапальні засоби (НПЗП)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Сумарна кількість балів	1	5	2	3	3	1	3	3	4	3	2	6
Доза обраного ЛЗ	150	110	150	110	110	150	110	110	110	110	150	110
Середня кількість балів	3,0											
Середня доза ЛЗ	123,3											

Таблиця 7. Оцінка ризику кровотеч у групі варфарину за шкалою HAS-BLED та розрахунок середньої добової дози залежно від показника МНВ (n = 14)

Клінічний симптом	Пацієнти з ТЕЛА, яким був призначений варфарин у дозі 1,25–7,5 мг на добу													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Неконтрольований САТ	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0
Печінкова недостатність	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Ниркова недостатність	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Інсульт	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Кровотеча, анемія	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Лабільне МНВ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Вік > 65 років	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
Аспірин або НПЗП	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
Сумарна кількість балів	3	3	4	3	2	3	4	2	3	4	2	4	3	1
Доза обраного ЛЗ	6,25	3,75	2,5	7,5	3,13	5,0	3,75	6,25	3,75	7,5	5,0	1,25	3,75	2,5
Середня кількість балів	2,9													
Середня доза ЛЗ	4,42													

варфарину помітно не відрізнялася (3,0 *vs* 2,9 балів відповідно; $p > 0,1$).

Враховуючи результати новітнього дослідження з оцінки частоти кровотеч у пацієнтів [1], ми вирішили з метою порівняння застосувати також іншу сучасну шкалу ATRIA Bleeding Risk Score. Отримані дані представлені в табл. 8.

Як показано в табл. 8, 9, середня кількість балів за шкалою ATRIA Bleeding Risk Score у групах дабігатрану та варфарину була майже однаковою (3,50 *vs* 3,36 балів відповідно; $p > 0,08$).

Порівняльний аналіз використання двох різних шкал (HAS-BLED та ATRIA Bleeding Risk Score) виявив, що остання демонструє достовірно вищий ризик кровотеч у пацієнтів обох груп (на 16,7 % у групі дабігатрану; $p < 0,02$ та 15,9 % у групі варфарину; $p < 0,03$ відповідно). Отримані результати представлено на рисунку.

З метою порівняння безпечності ФТ ми спробували оцінити частоту виниклих кровотеч у пацієнтів обох груп з урахуванням супутньої патології, як представлено в табл. 10.

Як показано в табл. 10, достовірної різниці між пацієнтами обох груп щодо поширеності виразкової хвороби шлунка і/або дванадцятипалої кишки, анемії та величини швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) виявлено не було. Також не виявлено достовірної різниці стосовно відсотка пацієнтів з підвищеним ризиком кровотеч за шкалою HAS-BLED (≥ 3 бали мали 66,7 % осіб з групи дабігатрану та 71,4 % – варфарину; $p > 0,05$). Але частка пацієнтів із середнім або високим ризиком серйозної кровотечі за шкалою ATRIA Bleeding Risk Score (≥ 4 бали) виявилася достовірно значно вищою у групі дабігатрану (58,3 *vs* 42,9 % осіб з групи варфарину; $p < 0,03$).

У процесі лікування реєструвалися усі побічні ефекти ЛЗ у пацієнтів обох груп. При виникненні кровотеч терапія антикоагулянтами тимчасово припинялася, визначалися відповідні лабораторні показники. Отримані протягом тривалого періоду спостереження (6–28 міс, середній період спостереження (12,4 \pm 0,3) міс) дані представлені в табл. 11. Аналізувалися не лише

Таблиця 8. Оцінка ризику кровотеч у групі дабігатрану за шкалою ATRIA Bleeding Risk Score (n = 12)

Клінічний симптом	Пацієнти з ТЕЛА, яким був призначений дабігатран у дозі 110—150 мг на добу											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Анемія (гемоглобін <130 г/л у чоловіків; <120 г/л у жінок)	0	0	0	3	0	3	3	3	0	0	3	3
Важка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) або залежність від гемодіалізу	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Вік понад 75 років	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Будь-який діагноз серйозної кровотечі в анамнезі	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Неконтрольований САТ	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1
Сумарна кількість балів	1	6	1	4	1	4	5	5	1	1	4	9
Ризик серйозної кровотечі: низький ≤ 3 балів (Н) середній = 4 бали (С) високий ≥ 5 балів (В)	Н		Н		Н				Н	Н		
		В		С		С	В	В			С	В
Доза обраного ЛЗ	150	110	150	110	110	150	110	110	110	110	150	110
Середня кількість балів	3,50											
Середня доза ЛЗ	123,3											

Таблиця 9. Оцінка ризику кровотеч у групі варфарину за шкалою ATRIA Bleeding Risk Score (n = 14)

Клінічний симптом	Пацієнти з ТЕЛА, яким був призначений варфарин у дозі 1,25—7,5 мг на добу													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Анемія (гемоглобін <130 г/л у чоловіків; <120 г/л у жінок)	3	0	3	0	3	3	0	0	3	3	0	0	3	3
Важка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) або залежність від гемодіалізу	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Вік понад 75 років	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0
Будь-який діагноз серйозної кровотечі в анамнезі	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Неконтрольований САТ	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0
Сумарна кількість балів	5	2	9	1	4	3	3	2	5	4	0	2	4	3
Ризик серйозної кровотечі: низький ≤ 3 балів (Н) середній = 4 бали (С) високий ≥ 5 балів (В)		Н		Н		Н	Н	Н			С	Н	Н	Н
	В		В		В				В				С	
Доза обраного ЛЗ	6,25	3,75	2,5	7,5	3,13	5,0	3,75	6,25	3,75	7,5	5,0	1,25	3,75	2,5
Середня кількість балів	3,36													
Середня доза ЛЗ	4,42													

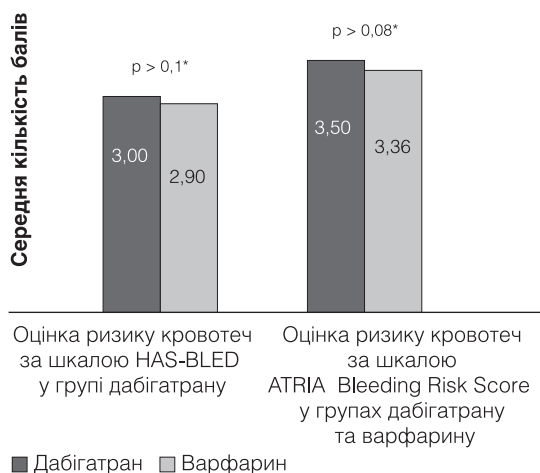


Рисунок. Порівняння ризику кровотеч згідно шкал HAS-BLED та ATRIA Bleeding Risk Score

* — різниця статистично недостовірна.

побічні ефекти ЛЗ, які найчастіше спостерігалися у дослідженні RE-LY [4], а й нові, про які повідомляли пацієнти, а також ті, що вказані у інструкціях з використання дабігатрану та варфарину.

Отримані нами в умовах реальної клінічної практики дані демонструють відносно високу частоту побічних ефектів та дрібних кровотеч. Хоча жодному пацієнту з обох груп терапія не була відмінена більш ніж на 3–4 дні, все ж ретельний контроль за виникненням можливих небажаних клінічних симптомів з боку лікарів виявився необхідним. В окремих пацієнтів обох груп спостерігалися одночасно два побічні ефекти або один побічний ефект з кровотечею, які ми розраховували як такі, що стосуються двох різних осіб. У групі варфарину вищенаведені симптоми (побічні ефекти ЛЗ та дрібні крово-

Таблиця 10. Супутня патологія та частка осіб з підвищеним ризиком кровотеч у пацієнтів обох груп залежно від обраного антикоагулянту, $M \pm m$

Показник	Дабігатран 110—150 мг 2 рази на добу за шка- лою HAS-BLED (n = 12)	Варфарин 1,25—7,5 мг на добу залежно від величини МНВ (n = 14)	p
Виразкова хвороба шлунка і/або дванадцятипалої кишки, абс./%	2/17	3/21	$p > 0,1^*$
Виражена анемія (гемоглобін ≤ 90 г/л), абс./%	2/17	2/14	$p > 0,2^*$
Середня ШКФ, мл/хв	$73,8 \pm 1,4$	$72,3 \pm 1,5$	$p > 0,1^*$
Ризик кровотечі за шкалою HAS-BLED ≥ 3 бали, абс./%	8/66,7	10/71,4	$p > 0,05$
Ризик кровотечі за шкалою ATRIA Bleeding Risk Score ≥ 4 бали, абс./%	7/58,3	6/42,9	$p < 0,03$

Таблиця 11. Виявлені небажані побічні ефекти лікарських засобів та кровотечі у групах пацієнтів з ТЕЛА залежно від обраного антикоагулянту, абс. (%)

Показник	Дабігатран 110—150 мг 2 рази на добу за шкалою HAS-BLED (n = 12)	Варфарин 1,25—7,5 мг на добу залежно від величини МНВ (n = 14)
Небажані побічні ефекти ЛЗ:		
Біль чи дискомфорт у черевній порожнині, диспепсія або нудота	1 (8,3)	2 (14,3)
Наростання задишки	0 (0,0)	0 (0,0)
Периферичні набряки ніг	0 (0,0)	0 (0,0)
Випадіння волосся	0 (0,0)	1 (7,1)
Поява болю у грудях	0 (0,0)	1 (7,1)
Запаморочення	1 (8,3)	0 (0,0)
Кровотечі:		
Носові	0 (0,0)	1 (7,1)
Відхаркування кров'ю	0 (0,0)	0 (0,0)
Крововиливи на шкірі	1 (8,3)	2 (14,3)
Шлунково-кишкові кровотечі	0 (0,0)	1 (7,1)
Гематурія	1 (8,3)	0 (0,0)
Крововиливи у місці ін'єкції або введення катетера	1 (8,3)	3 (21,4)
Усього	5 (41,7)	11 (78,6)*

Примітка. *p — різниця у сумарній частоті побічних ефектів та дрібних кровотеч $< 0,007$.

течі) реєструвалися значно частіше: 78,6 vs 41,7 % у групі дабігатрану; $p < 0,007$ (відмінності високодостовірні).

Аналіз динаміки окремих лабораторних показників та фіксація можливих серйозних серцево-судинних ускладнень, що потребували госпіталізації, виявили певні відмінності між групами пацієнтів, яким призначали дабігатран або варфарин. Табл. 12 ілюструє частоту вищевказаних відхилень печінкових та ниркових показників, а також дає можливість порівняти небезпеку виникнення ускладнень у пацієнтів обох груп.

Як представлено в табл. 12, значні відхилення печінкових або ниркових показників спостерігалися лише в одного пацієнта з групи варфарину. Проте в цій групі значно частіше реєструвалися нові серйозні серцево-судинні ускладнення. Оскільки ми досліджували пацієнтів високого ризику та спостерігали їх упродовж тривалого часу (в середньому $(12,4 \pm 0,3)$ міс), цілком природно, що в них могли виникати і виникали

різноманітні серцево-судинні ускладнення, що не залежали від обраного антикоагулянту. В той же час ми дуже ретельно фіксували всі ці ускладнення з метою порівняння їх сумарної частоти. Зокрема, новий пароксизм ФП спостерігався у двох пацієнтів з групи варфарину, і в жодного — з групи дабігатрану. Також різниця між сумарною частотою значних відхилень лабораторних показників та серйозних серцево-судинних ускладнень була вираженою: 16,7 vs 50,0 % у групі варфарину; $p < 0,004$ (відмінності високодостовірні).

У пацієнтів з гострою ТЕЛА антикоагулянтна терапія призначається з метою профілактики смерті, рецидивуючого симптоматичного або смертельного ТГВ. Стандартне лікування розпочинається з уведення тромболітиків (альтеплази чи стрептокінази) і/або парентеральних антикоагулянтів (нефракціонованого гепарину або низькомолекулярних гепаринів) протягом перших 5—10 днів. Одночасно з парентеральними

Таблиця 12. Значні відхилення лабораторних показників виникнення серйозних серцево-судинних ускладнень у групах пацієнтів з ТЕЛА залежно від обраного антикоагулянту, абс. (%)

Показник	Дабігатран 110—150 мг 2 рази на добу за шка- лою HAS-BLED (n = 12)	Варфарин 1,25—7,5 мг на добу залежно від величини МНВ (n = 14)
Значні відхилення печінкових або ниркових показників:		
Підвищення амінотрансфераз більш ніж утричі від верхньої межі норми	0 (0,0)	0 (0,0)
Збільшення креатиніну понад 20 % від вихідного рівня	0 (0,0)	1 (7,1)
Серйозні серцево-судинні ускладнення:		
ГІМ або нестабільна стенокардія	0 (0,0)	1 (7,1)
Декомпенсація хронічної серцевої недостатності	1 (8,3)	1 (7,1)
ГПМК або ТІА	0 (0,0)	0 (0,0)
Новий пароксизм ФП	0 (0,0)	2 (14,3)
Гіпертонічний криз	1 (8,3)	2 (14,3)
Усього	2 (16,7)	7 (50,0)*

Примітка. *р — різниця у сумарній частоті значних відхилень лабораторних показників та серйозних серцево-судинних ускладнень < 0,004.

антикоагулянтами розпочинається пероральний прийом АВК (варфарин, аценокумарол). Останні тенденції ФТ, згідно світових клінічних стандартів, включають значно активніше використання НОАК (дабігатран, ривароксабан або апіксабан) [5]. Здебільшого антикоагулянти призначаються на тривалий період з урахуванням ризиків рецидивів і кровотеч у конкретних пацієнтів.

Позитивні результати клінічних досліджень з оцінки ефективності НОАК, зокрема дабігатрану [4], значно посилили доказову базу застосування даного антикоагулянту у хворих на ТЕЛА. Він продемонстрував значні переваги у зниженні ризику ГПМК або системних ТЕЛА у дослідженні RE-LY, яке включало 18 113 пацієнтів з ФП і принаймні одним додатковим фактором ризику. Усі хворі були рандомізовані подвійним сліпим методом у 3 групи: дабігатран у дозі 110 мг двічі на добу, дабігатран у дозі 150 мг двічі на добу та варфарин під контролем МНВ, цільовий рівень від 2,0 до 3,0. Тривалість лікування в середньому становила 2 роки, причому на тлі застосування варфарину дотримувалася адекватний рівень МНВ (спостерігався у 67,7 % досліджуваних). Первинна кінцева точка ефективності (ГПМК або ТЕЛА) реєструвалася з частотою 1,53 % на рік у групі дабігатрану 110 мг (відносний ризик стосовно варфарину — 0,91; $p = 0,34$) і 1,11 % на рік у групі дабігатрану 150 мг (ВР стосовно варфарину — 0,66; $p < 0,001$). Також у групі варфарину частота великих кровотеч становила 3,36 % на рік, а у групі дабігатрану 150 мг — 3,11 % (ВР стосовно варфарину — 0,93; $p = 0,31$) і була ще нижчою у групі дабігатрану 110 мг — 2,71 % (ВР стосовно варфарину — 0,80; $p = 0,003$). Слід особливо наголосити на помітному зниженні ризику загальної смертності при застосуванні дабігатрану 150 мг (ВР стосовно варфа-

рину — 0,88; 95 % довірчий інтервал 0,77—1,00; $p = 0,051$).

Нові дані порівняльного застосування дабігатрану та варфарину представлені у науковій праці європейських кардіологів [9], що була вперше доступна на міжнародному інтернет-ресурсі в грудні 2016 р. У спільному огляді німецьких, британських, скандинавських та сербських науковців ретельно проаналізовані особливості антикоагулянтної ФТ у пацієнтів з неклапанною ФП та одним додатковим фактором ризику інсульту з урахуванням її ефективності та безпечності. Отримані дані демонструють чіткі переваги дабігатрану щодо зменшення частоти інсультів та ризику кровотеч, хоча автори не виключають додаткового впливу супутніх серцево-судинних, ниркових та інших захворювань. Додаткову інформацію про важливість і необхідність призначення НОАК пацієнтам високого ризику надають результати дослідження китайських та гонконгських науковців [10], а новітня публікація американських і шведських учених пропонує нову шкалу ATRIA Bleeding Risk Score для більш точної стратифікації ризику серед пацієнтів даного клінічного контингенту [1]. І все ж, дані дослідження більше стосуються пацієнтів з ФП, тоді як наша робота має на меті аналіз антикоагулянтної ФТ у пацієнтів з ТЕЛА. Можливо, нові оригінальні дослідження, що будуть проведені у провідних клініках США та Західної Європи впродовж наступних 5—10 років, дадуть відповідь на практичні запитання десятків тисяч клініцистів, що надають допомогу пацієнтам високого ризику.

Висновки

1. Антикоагулянтна терапія з використанням дабігатрану у пацієнтів з ТЕЛА виявилася ефек-

тивнішою і безпечнішою порівняно із застосуванням варфарину.

2. Запропонований комплексний профілактичний підхід з використанням діагностичних шкал HAS-BLED та ATRIA Bleeding Risk Score дозволив суттєво знизити ризик кровотеч.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, написання тексту — С.Д. Бабляк; редагування тексту — Ю.С. Рудик; збір та обробка матеріалу — А.Ф. Файник.

Список літератури

1. Apostolakis S., Lane D.A., Guo Y. et al. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) // Study Journal of the American College of Cardiology.— 2012.— Vol. 60.— P. 861—867.
2. Aspberg S., Chang Y., Atterman A. et al. Comparison of the ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc stroke risk scores in predicting Ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J.— 2016.— Vol. 37.— P. 3203—3210.
3. Boriani G., Diemberger I., Biffi M. et al. Balancing the risk of hemorrhage vs thromboembolism in patients with atrial fibrillation. How To Navigate Between Scylla and Charybdis? // Chest.— 2010.— Vol. 138 (5).— P. 1032—1033.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // New Eng. J. Med.— 2009.— Vol. 361.— P. 1139—1151.
5. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur. Heart J.— 2015.— Vol. 35 (43).— P. 3033—3073.
6. Lane D.A., Lip G.Y. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation // Circulation.— 2012.— Vol. 126.— P. 860—865.
7. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score // Annals of Internal Medicine.— 2006.— Vol. 144.— P. 165—171.
8. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation // Chest.— 2010.— Vol. 138.— P. 1093—1100.
9. Potpara T.S., Dagres N., Mujović N. et al. Decision-making in clinical practice: oral anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and a single additional stroke risk factor // Advances in Therapy.— 2017.— Vol. 34.— P. 357—377.
10. Zhu W.G., Xiong Q.M., Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation // Texas Heart Institute J.— 2015.— Vol. 42 (1).— P. 6—15.

С.Д. Бабляк¹, Ю.С. Рудик², А.Ф. Файник³

¹ Львівська обласна клінічна лікарня

² ГУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

³ Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького

Опыт антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоемболией легочных артерий

Цель работы — сравнительный анализ применения двух антикоагулянтов — дабигатрана и варфарина с целью лечения тромбоемболии легочных артерий (ТЭЛА). Исследованы демографические и клинические особенности пациентов обеих групп, оценена клиническая вероятность данной патологии согласно оригинальной версии Женевской шкалы, стратифицированы риски в зависимости от симптомов клинического течения и частоты распространенности отдельных факторов. Также спрогнозированы риски кровотечений, выявлена частота нежелательных побочных эффектов и новых серьезных сердечно-сосудистых нарушений в зависимости от выбранного антикоагулянта. Предложен комплексный профилактический подход с использованием диагностических шкал HAS-BLED и ATRIA Bleeding Risk Score с целью снижения риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоемболия легочных артерий, шкалы риска, дабигатран, варфарин.

S.D. Bablyak¹, Yu.S. Rudyk², A.F. Faynyk³

¹ Lviv Regional Clinical Hospital

² SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

³ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Experience of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism

Objective — to perform the comparative analysis of the administration of two anticoagulants (dabigatran and warfarin) for the treatment of pulmonary embolism. The demographic and clinical features of the patients in both groups were studied, the clinical likelihood of this pathology according to the original version of the Geneva scale was evaluated, the risks were stratified depending on the symptoms of the clinical course and the frequency of the individual factors' prevalence. Moreover, the estimations have been given to the bleeding risk, and the frequency of undesirable side effects and new serious cardiovascular complications depending on the selected anticoagulant have been revealed. The complex preventive approach has been proposed with the use of diagnostic scales HASBLED and ATRIA Bleeding Risk Score with the aim of reduction of bleeding risk against the background of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism.

Key words: pulmonary embolism, risk scales, dabigatran, warfarin.