

**А.И. Дядык¹, Л.С. Холопов¹, Е.В. Щукина¹, Н.А. Прокопенко²,
О.Е. Зайцева¹, Е.И. Черняева^{1,2}**

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

² Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк

Первичная и вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Обсуждаются современные взгляды на первичную и вторичную профилактику тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при фибрилляции предсердий (ФП) неклапанного генеза. Авторами использованы отечественные и зарубежные научные медицинские периодические издания. При выборе источников информации предпочтение отдавалось официальным руководствам медицинских ассоциаций. Особое внимание уделено оригинальным статьям, содержащим результаты исследований и метаанализов, на которых базируется современная профилактика ТЭО у пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения.

Высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при фибрилляции предсердий (ФП) обуславливает поиск оптимальных лечебных режимов с целью их первичной и вторичной профилактики.

Сегодняшние лечебные подходы, направленные на снижение риска возникновения ТЭО у больных с ФП неклапанного генеза, базируются главным образом на результатах крупномасштабных проспективных исследований, посвященных оценке антагонистов витамина К (АВК), преимущественно варфарина или ацетилсалициловой кислоты (АСК), проведенных в 1980–1990-х гг., а также на результатах крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), опубликованных в последние годы и посвященных оценке эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином [32, 33, 77, 78].

Вторичная профилактика ТЭО при ФП. Вторичной профилактике ТЭО у больных с пароксизмальной, персистирующей и перманентной ФП посвящено исследование EAFB (European Atrial Fibrillation Trial), в котором оценивали роль варфарина и АСК во вторичной профилактике инсультов. В исследование

вошли 1007 больных (средний возраст – 71 год; срок наблюдения – 2,3 года), которые перенесли инсульт или транзиторные ишемические атаки (ТИА) в течение 3 мес до рандомизации. Дозу варфарина устанавливали в зависимости от показателей международного нормализованного отношения (МНО), которое составляло 2,5–4,0; АСК назначали в дозе 300 мг/сут [57].

В данном исследовании установлена высокая эффективность варфарина в предупреждении повторных инсультов (снижение частоты развития инсультов на 68 %) у больных с ФП, недавно перенесших инсульты или ТИА. В то же время, эффективность АСК заметно уступала варфарину в способности предупреждать повторные инсульты [6, 30, 37, 40].

Исследование SPAF III, в которое вошли 1044 больных с ФП, имевших, по крайней мере, один клинический фактор риска возникновения ТЭО (сердечная недостаточность, ТЭО в анамнезе, систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст., женский пол и возраст старше 75 лет), было посвящено сравнительной оценке эффективности комбинации варфарина с АСК и варфарина, дозу которого устанавливали по значениям МНО. Промежуточный анализ, про-

веденный через 1,1 года, выявил существенные различия в частоте ТЭО (в частности инсультов). Так, частота ТЭО составила 7,9 % в год у пациентов, применявших комбинацию фиксированной дозы варфарина с АСК по сравнению с 1,9 % в год у больных, принимавших варфарин в адекватных дозах. Частота серьезных кровотечений была одинаковой в обеих группах. В связи с такими существенными различиями частоты ТЭО исследование было прекращено досрочно по этическим соображениям [18, 25, 27].

Исследование в очередной раз подтвердило преимущество варфарина, применяемого в адекватных дозах, над АСК в предупреждении ТЭО.

Отдельной задачей SPAF III была оценка больных с ФП с низким риском возникновения ТЭО. Все больные получали АСК в дозе 325 мг/сут. Частота инсультов оказалась низкой – 1,4 % в год, что мало отличалось от таковой, установленной на основании анализа 5 исследований (AFASAK, SPAF I, BAATAF, SAFA и SPINAF), в которых применяли адекватные дозы варфарина, – 1,1 % в год. По мнению авторов данного исследования, такие больные имеют низкий риск развития инсультов как при терапии АСК, так и варфарином [6].

Антагонисты витамина К. После публикации результатов крупных РКИ, посвященных первичной и вторичной профилактике ТЭО с использованием АВК при ФП, с 1990-х годов эти препараты активно используются для снижения риска возникновения ТЭО при ФП неклапанного генеза.

Различают две группы АВК: производные кумарина и производные индандиона. Сегодня в большинстве стран отдается предпочтение кумариновым производным, что объясняется их более стабильным антикоагулянтным эффектом и более редкими аллергическими побочными реакциями [2, 6].

Действие АВК как антитромботических средств обусловлено нарушением образования активной формы витамина К – эпоксида в печеночных хромосомах, что обуславливает подавление синтеза четырех витамин К-зависимых прокоагулянтов (факторов II, VII, IX и X) и двух естественных антикоагулянтных протеинов С и S. Стабильное антикоагулянтное состояние устанавливается приблизительно к концу первой недели антикоагулянтной терапии [2, 11, 25].

Все АВК имеют ряд недостатков, которые следует учитывать при их назначении:

- отсроченное начало действия;
- узкое терапевтическое окно;
- необходимость постоянного контроля лабораторных коагуляционных тестов (протромбиновое время, МНО);

- протромбиновое время не всегда реально отражает антикоагулянтный эффект АВК;
- взаимодействие со многими часто применяемыми препаратами, обуславливающее:
 - потенцирование антикоагуляции,
 - снижение уровня антикоагуляции,
 - изменение активности препаратов, взаимодействующих с АВК;
- зависимость антикоагулянтного эффекта от характера диетического режима (в частности потребления витамина К);
- ежегодный риск развития кровотечений:
 - всех – 6 %,
 - больших – 2 %,
 - летальных – 0,8 %;
- эмбриотоксичность в течение первого триместра беременности.

В недавно опубликованном исследовании 157 больных с ФП зарегистрировано увеличение кальцификации венечных артерий на фоне приема АВК, ассоциированное с возрастом пациентов и длительностью приема антикоагулянта [78].

Интенсивность влияния АВК на синтез коагуляционных факторов довольно широко варьирует у разных больных. Более того, у одного и того же больного в ходе лечения антикоагулянтный эффект АВК может измениться под влиянием различных факторов, а также возраста пациента, характера заболевания, состояния функции печени и почек, употребления алкоголя, наркотиков.

Сказанное аргументирует необходимость проведения коагуляционных тестов (прежде всего определения МНО) и строгого контроля уровня тромбоцитов в ходе применения АВК с целью достижения оптимальных уровней гипокоагуляции (эффективный антитромботический эффект) и снижения риска побочных эффектов (прежде всего кровотечений).

Одной из многих проблем терапии АВК является высокая вариабельность МНО. В контролируемых клинических исследованиях целевые значения МНО в диапазоне 2,0–3,0 удавалось поддерживать в течение 60–65 % времени применения АВК, а в общеклинической практике – < 50 %.

Применение АВК сопряжено с риском развития различных осложнений, в первую очередь, кровотечений (в части случаев больших и даже краниальных). В многочисленных РКИ показано, что преимущества антикоагулянтной терапии при ФП (то есть существенное снижение частоты ТЭО) отчетливо превышают ее негативные последствия (геморрагические, в том числе и жизнеопасные). Частота интракраниальных и интрацеребральных геморрагических осложнений составляет около 0,25 % в год. В широкой

клинической практике частота серьезных геморагических осложнений выше, чем в РКИ, – от 2 до 8 % в различных сообщениях, что объясняется менее тщательным отбором больных для проведения терапии АВК и неадекватным контролем уровней коагуляции в связи с различными причинами [2, 20, 41, 51].

Многолетний опыт применения антикоагулянтной терапии для первичной и вторичной профилактики ТЭО у больных с ФП позволяет рекомендовать режим «низкой интенсивности» (МНО – 2,0–3,0). Больным с высоким риском ТЭО (в частности, лица с перенесенными ТЭО или с наличием предсердных тромбов, или с митральными пороками, или с механическими искусственными клапанами) показан режим «умеренной интенсивности» (МНО 2,5–3,5) [51].

К сожалению, многие больные с ФП не получают пероральных антикоагулянтов, что объясняется как осторожностью врачей в их назначениях, так и отказом части пациентов от приема АВК. Часто практикующие врачи предпочитают применять АСК, эффективность которой в практике ТЭО существенно уступает антикоагулянтам [2, 51].

Новые пероральные антикоагулянты. В последние годы синтезированы и активно входят в широкую клиническую практику для профилактики ТЭО при ФП новые пероральные антикоагулянты – прямые ингибиторы тромбина и фактора Ха, имеющие ряд преимуществ перед АВК. Однако многие авторы отмечают их высокую стоимость. АВК (в частности, варфарин) остается более доступным даже с учетом финансовых затрат на регулярное исследование МНО. В связи с этим прогнозируют, что АВК еще длительное время будут широко использовать во всем мире с целью профилактики ТЭО при ФП [10, 12, 59].

Прямые ингибиторы тромбина. Прямые ингибиторы тромбина предотвращают образование фибрина, тромбин-опосредованную активацию факторов V, VIII, XI и XIII и тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. В отличие от гепарина, прямые ингибиторы тромбина воздействуют на фибрин-связанный тромбин, вызывая более эффективное торможение, чем косвенные ингибиторы тромбина [34, 73, 74].

Среди прямых ингибиторов тромбина различают моновалентные и двухвалентные. К моновалентным прямым ингибиторам тромбина для перорального применения относятся ксимерган и дабигатран [9, 55, 74].

Дабигатран этексилат (Dabigatran etexilate) (ДЭ) – пероральное пролекарство, быстро конвертируемое сывороточными эстеразами в даби-

гатран – мощный конкурентный ингибитор тромбина. После перорального применения ДЭ биодоступность дабигатрана составляет ~7 %. При повторных поступлениях ДЭ период полувыведения составляет 12–17 ч, а при терминальной почечной недостаточности достигает 28 ч. Устойчивая концентрация дабигатрана устанавливается на 2-е–3-и сутки. Около 35 % циркулирующего дабигатрана связывается с белком. 80–85 % ДЭ экскретируется почками в виде неизмененного дабигатрана. Применение ДЭ не требует регулярного мониторинга показателей коагуляции. При подозрении на передозировку препарата или кровотечение определенное место в оценке состояния коагуляции отводится изучению тромбинового или экаринового времени. Активированное частичное тромбопластиновое время может служить для констатации чрезмерного антикоагулянтного эффекта препарата [7, 16, 62].

Изучению антикоагулянтных возможностей ДЭ при различных клинических ситуациях, включающих профилактику ТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, при ФП, а также вторичной профилактике острого коронарного синдрома был посвящен комплекс исследований, объединенных под названием RE-VOLUTION. В трех из них (RE-NOVATE, RE-MODEL и RE-MOBILIZE) проведена сравнительная оценка ДЭ с эноксапарином в профилактике ТЭО после эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов [21–24, 35].

Показано, что ДЭ не уступает эноксапарину по способности предупреждать ТЭО и в частности венозные тромбозы при отсутствии различий в частоте кровотечений [31].

В исследовании RE-COVER, посвященном сравнительной оценке эффективности ДЭ с варфарином, не выявлено различий в рецидивах и летальности у больных с острой венозной тромбозомболией [69].

Безопасность и эффективность ДЭ в профилактике инсультов впервые изучили в исследовании PETRO у 502 пациентов с ФП: продемонстрировано отчетливое снижение частоты ТЭО под влиянием ДЭ, применявшегося в дозах 150 мг или 300 мг дважды в сутки [27].

Сегодняшние представления об эффективности и безопасности ДЭ при ФП базируются на результатах крупного РКИ RE-LY (Dabigatran Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation), опубликованного в 2009 г., и его продолжении RELY-ABLE (The Long-term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation), результаты которого представлены в 2013 г. [5, 26, 44, 49].

В РКИ RE-LY участвовало 18 113 больных с ФП неклапанного генеза. Средняя продолжительность исследования составила 2 года. Количество баллов по шкале CHADS₂ 0–1,2 и 3–6 баллов у каждой трети больных [44]. Сравнивали применение ДЭ (в разных дозах) с варфарином в предупреждении инсультов и системных эмболий, а также частоту и тяжесть кровотечений. Первичная точка – частота инсультов и системных тромбоэмболий.

В зависимости от особенностей терапии больных рандомизировали на три группы: применения ДЭ в дозе 220 мг/сут; ДЭ в дозе 300 мг/сут и варфарина с коррекцией дозы для достижения МНО 2,0–3,0.

У пациентов, принимавших ДЭ в дозе 220 мг/сут, частота инсультов и системных осложнений не отличалась от таковой у больных, применявших варфарин, также отсутствовали различия в частоте тяжелых кровотечений. У пациентов, принимавших ДЭ в дозе 300 мг/сут, отмечено достоверно ($p < 0,001$) меньше эпизодов инсультов и системных эмболий, чем у больных, применявших варфарин. В то же время, при дозе ДЭ 300 мг/сут частота тяжелых гастроуденальных кровотечений оказалась существенно выше, чем в группе применения варфарина. Отсутствовали существенные различия в общей летальности между тремя группами.

В дополнительном анализе исследования RE-LY показано, что ДЭ, по меньшей мере, не уступает варфарину в способности предотвращать инсульты и системные эмболии у больных с ФП с различными факторами риска ТЭО [26].

Н. Diener и соавторы в субанализе исследования RE-LY сравнили эффективность ДЭ и варфарина в качестве вторичной профилактики инсультов и ТИА. Частота повторных инсультов и ТИА оказалась ниже при применении ДЭ (как в дозе 300 мг/сут, так и 220 мг/сут), чем при терапии варфарином. Использование высоких доз ДЭ (300 мг/сут) ассоциировалось с более высокой частотой серьезных кровотечений по сравнению с низкими дозами (220 мг/сут) [6, 74].

По необъяснимым причинам наблюдали повышение частоты возникновения инфаркта миокарда (ИМ) в группах больных, получавших дабигатран, по сравнению с таковыми, принимавшими варфарин (0,7 по сравнению с 0,5 %), что достигло статистической значимости при более высокой дозе ДЭ (300 мг/сут) – $p = 0,048$ [16, 26].

В недавно опубликованном метаанализе 11 РКИ (всего 39 357 пациентов) отмечено увеличение риска развития ИМ на фоне применения прямых ингибиторов тромбина (дабигатрана, ксимеллагатрана, AZD0837) по сравнению

с варфарином. Высказано предположение, что это является «эффектом класса», не связанного с каким-либо конкретным из представленных ингибиторов тромбина, либо с возможным протекторным эффектом варфарина [5, 63].

Результаты исследования RE-LY стали основанием для FDA рекомендовать применение ДЭ в дозе 150 мг 2 раза в сутки с целью предупреждения инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП [7], а также в дозе 75 мг 2 раза в сутки для лиц с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15–30 мл/мин); использование ДЭ в дозе 110 мг 2 раза в сутки не одобрено [7, 36, 42].

В дополнительных рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов 2011 г. одобрено применение ДЭ в дозе 150 мг 2 раза в сутки в качестве альтернативы варфарину при ФП и 75 мг 2 раза в сутки при СКФ 15–30 мл/мин, при этом отмечено, что у больных, получающих варфарин, при стабильном МНО нет аргументированных оснований заменить варфарин на ДЭ [42].

В отличие от США, в Европейском Союзе одобрено применение ДЭ у больных с ФП как в дозе 150 мг 2 раза в сутки, так и по 110 мг 2 раза в сутки [6, 11].

В 2013 г. опубликованы результаты RELY-ABLE – продолжительного многоцентрового обсервационного исследования лечения дабигатраном больных с ФП, целью которого явилось дальнейшее наблюдение за частью больных, включенных в исследование RE-LY, и выяснения эффективности и безопасности двух доз ДЭ (300 и 220 мг/сут). Продолжительность исследования – 2,3 года, количество участников – 5851 (больных, получавших варфарин, в исследование RE-LY не включали) [16].

Отмечено, что при продолжении применения ДЭ в течение 2,3 года (то есть больные получали ДЭ в среднем 4,3 года) сохранялся более высокий риск кровотечений у больных, принимавших его в дозе 150 мг 2 раза в сутки (300 мг/сут) по сравнению с таковым у пациентов, получавших ДЭ в дозе 110 мг 2 раза в сутки (220 мг/сут), хотя в целом частота кровотечений была небольшой, составив соответственно $< 0,14$ % и $< 0,71$ % в год, при этом риск развития инсультов и летальных исходов не отличался между группами, принимавшими различные дозы ДЭ.

Таким образом, в исследовании RELY-ABLE отмечено, что частота инсультов, серьезных кровотечений и летальных исходов, имевшая место в течение исследования RE-LY, остается на том же уровне в последующие 2 года применения ДЭ [16].

В недавно опублікованому реєстрі (2013) частота інтракраніальних кровотечень при ліченні ДЭ складала 0,3 % в рік, що сопоставимо з такою ж низкою частотою в дослідженнях RE-LY і RELY-ABLE [16].

Примічально, що суттєвого зростання активності печеночних ферментів в течение всієї програми дослідження ДЭ не відмічено. Фармакокінетичний профіль ДЭ не показує взаємодій з ферментами цитохрому P450. Тем не менше, інгібітори Р-глікопротеїна, такі як аміодарон, верапаміл або хинідин, що застосовуються у пацієнтів з ФП, можуть призвести до підвищення концентрації дабігатрана в плазмі крові і тим самим збільшити ризик кровотечень.

ДЭ («Прадакса») зареєстрований і дозволено застосовувати в Україні у хворих з ФП неклапанного генезу з метою профілактики інсультів і системних емболій при наявності одного або більше факторів ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Рекомендована доза – 300 мг/сут (по 1 капсулі 2 рази в день).

Для хворих в віці старше 80 років і/або приймаючих верапаміл доза препарату повинна становити 220 мг/сут (по 1 капсулі 110 мг 2 рази в день).

Для хворих з помірною нирковою недостатністю (СКФ 90–60 мл/хв) доза ДЭ – 220 мг/сут; при СКФ 60–30 мл/хв – 150 мг/сут; при СКФ менше 30 мл/хв застосування препарату протипоказано.

Пероральні прямі інгібітори фактора Ха. Альтернативою прямої інгібіції тромбіна може розглядатися інгібіція фактора Ха, являючись більш привабливою метою, ніж тромбін, так як їй притаманно менше функцій поза коагуляцією. Фактор Ха, на відміну від тромбіна, не діє на С-пептид, не бере участь в процесах запалення і клітинної проліферації, а його вроджений або придбаний дефіцит рідко супроводжується геморагічним синдромом. В зв'язі з цим інгібіція фактора Ха асоціюється з меншою частотою побічних ефектів. В ряду досліджень продемонстровано, що інгібітори фактора Ха надають антитромботичний ефект в дозах, не асоційованих з високим ризиком кровотечень [46, 48, 72, 73].

Ривароксабан. Пероральний прямий інгібітор фактора Ха. Біодоступність 10 мг пероральної дози препарату становить 80–100 %; період напіввиведення у здорових молодих людей – 5,9 год, у осіб похилого віку – 11–13 год. 2/3 кількості препарату метаболізуються в печінці, 1/3 – в незміненому вигляді виводиться поч-

ками. Ривароксабан інгібує вільний і зв'язаний фактор Ха; застосовується перорально однократно в фіксованих дозах (15–20 мг/сут в залежності від функції нирок) [8, 29, 50].

Ривароксабан оцінювали в чотирьох клінічних дослідженнях, об'єднаних під назвою RECORD і присвячених вивченню регуляції коагуляції при великих ортопедичних хірургічних втручаннях для зменшення ризику розвитку тромбозу глибоких вен і легочних емболій. В цих дослідженнях ефект ривароксабана порівнювали з еноксапарином. Його переваги в профілактиці венозної тромбоемболії не поступали еноксапарину [13, 21, 60].

Представимо результати великого подвійного сліпого РКІ ROCKET AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) [68].

В дослідженні ROCKET AF брало участь 14 264 хворих з ФП неклапанного генезу, середній вік – 73 років. У всіх випадках зареєстрували фактори ризику інсульту і/або системних емболій; середнє число баллів за шкалою CHADS₂ становило 3,5. Хворі рандомізовані в дві групи: в одній пацієнти отримували ривароксабан по 20 мг/сут, а при СКФ 30–49 мл/хв – 15 мг/сут; в другій – варфарин з цільовими рівнями МНО 2,0–3,0 [68].

Первинною цільовою метою була комбінація інсультів (ішемічних або геморагічних) і системних емболій. Другинною метою включало комбінацію інсультів, системних емболій або серцево-судинну смертність, або ІМ. Також оцінювали частоту, локалізацію і тяжкість кровотечень.

Кількість інсультів або системних емболій становило 188 випадків в групі застосування ривароксабана (1,7 % в рік) і 241 – в групі варфарина (2,2 % в рік); $p < 0,001$.

Серьезні (важкі) і клінічно значимі кровотечення мали місце у 1475 хворих в групі застосування ривароксабана і 1449 осіб в групі варфарина (14,9 і 14,5 % в рік відповідно; $p = 0,44$). Частота важких кровотечень не відрізнялась між групами, склавши 3,6 і 3,4 % відповідно ($p = 0,58$). Однак частота інтракраніальних геморагій виявилась значно нижче в групі застосування ривароксабана, ніж в групі варфарина ($p = 0,02$). Серйозні гастроінтестинальні кровотечення були у 224 (3,2 %) осіб і значно менше (у 154 осіб – 2,2 %) в групі варфарина ($p < 0,001$).

Частота виникнення ІМ не відрізнялась між порівнюваними групами ($p = 0,12$) на відміну від дабігатрана, як показано вище. Число летальних ісходів в групі застосування

ривароксабана оказалось меньше, чем в группе варфарина (208 по сравнению с 250), но различия были статистически не достоверны ($p=0,07$).

Таким образом, в исследовании ROCKET AF продемонстрировано, что фиксированные дозы ривароксабана (20 или 15 мг/сут) не уступали варфарину в способности предупреждать инсульты и системные эмболии у больных с ФП неклапанного генеза, имеющих умеренный или высокий риск ТЭО. Между группами больных, получающих ривароксабан или варфарин, не было значимых различий в частоте серьезных и клинически значимых серьезных кровотечениях. Однако в группе применения ривароксабана частота интракраниальных и фатальных кровотечений оказалась ниже, чем в группе варфарина [68].

Ривароксабан зарегистрирован и разрешен к применению у больных с неклапанной ФП с целью профилактики инсультов и системных эмболий при наличии одного или более факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Рекомендуемая доза ривароксабана – 20 мг/сут во время еды. При почечной недостаточности (СКФ 60–15 мл/мин доза препарата должна составлять 15 мг/сут, а при СКФ менее 15 мл/мин применение ривароксабана неприемлемо).

Апиксабан – прямой пероральный селективный (конкурентный) ингибитор фактора Ха. При пероральном приеме его биодоступность составляет около 50 %; основная часть препарата выводится с калом и приблизительно 25 % – почками; период полувыведения – 12 ч [3, 6].

В 2011 г. опубликованы результаты крупного двойного слепого РКИ ARISTOTLE (Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation), посвященного сравнительной оценке апиксабана и варфарина предупреждать возникновение инсультов и системных эмболий, а также кровотечений. В исследовании принял участие 18 201 больной с ФП неклапанного генеза; средний возраст – 70 лет, с наличием, по крайней мере, одного фактора риска ТЭО; среднее количество баллов по шкале CHADS₂ – 2,1 (от 1 до 6); средняя продолжительность исследования – 1,8 года. Доза апиксабана составила 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в сутки); дозы варфарина устанавливали для достижения уровней МНО 2,0–3,0 [15].

Первичной точкой была частота инсультов и системных тромбоэмболий; вторичной точкой – общая летальность и частота ИМ.

В группе применения апиксабана было 212 случаев инсультов и системных эмболий (1,27 % в год) по сравнению с 265 – в группе варфарина (1,60 % в год), $p=0,01$. Частота геморрагических инсультов была на 49 % ниже в группе применения апиксабана.

Общая летальность оказалась ниже в группе применения апиксабана, чем в группе варфарина, составил 3,5 % в год по сравнению с 3,94 % в год ($p=0,047$). Частота возникновения ИМ в группе применения апиксабана оказалась ниже, чем в группе варфарина.

Серьезные кровотечения были у 327 больных, принимавших апиксабан (2,13 % в год), и у 462 лиц, принимавших варфарин (3,09 % в год; $p<0,001$). Частота интракраниальных геморрагий в группе применения апиксабана составила 0,33 % в год по сравнению с 0,80 % в год в группе варфарина ($p<0,001$), а частота всех кровотечений в группе варфарина – 25,8 % в год и в группе применения апиксабана – 18,1 % в год ($p<0,001$).

Так, по данным исследования ARISTOTLE, у больных с ФП неклапанного генеза, имеющих, по меньшей мере, один фактор риска ТЭО, применение апиксабана в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в сутки), по сравнению с больными, получавшими варфарин, снижало риск развития инсультов и системных тромбоэмболий на 21 %, серьезных кровотечений – на 31 % и летальных исходов – на 11 %. На каждые 1000 больных, получавших в течение 1,8 года апиксабан, по сравнению с варфарином было на 6 случаев меньше инсультов, серьезных кровотечений – на 15 и летальных исходов – на 8 случаев [15].

В двойном слепом РКИ AVERROES (Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation) приняли участие 5599 больных с ФП неклапанного генеза, для которых был неприемлем прием АВК. Сравнивали применение апиксабана в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в сутки) и АСК в дозе 81–324 мг/сут. Исследование было прекращено досрочно по этическим соображениям в связи со значимо меньшей частотой инсультов и системных эмболий, а также меньшей частотой летальных исходов, в группе больных, принимавших апиксабан, по сравнению с таковыми у пациентов, получавших АСК, без существенного увеличения риска серьезных кровотечений и интракраниальных геморрагий [19].

В данном исследовании снижение частоты инсультов и системных эмболий, а также летальных исходов при низком уровне интракраниальных геморрагий было сравнимо с результатами исследования ARISTOTLE [15].

По мнению авторов исследования ARISTOTLE, установленные преимущества апиксабана могут быть объяснены рядом факторов, включающих различия в дозировках новых пероральных антикоагулянтов, их различными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, неоднозначными контингентами исследуемых [38, 39].

Таблиця 1
Шкала CHADS₂

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 65 лет	1
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / ТЭО	2
Максимальное значение	6

Потенциальные ограничения новых пероральных антикоагулянтов. Внедрение в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов стало заметным шагом в профилактике ТЭО при различных патологических состояниях, в частности, при ФП неклапанного генеза, что, в отличие от АВК, объясняется прогнозируемым гипокоагуляционным эффектом без рутинного мониторингирования коагуляционных параметров; отсутствием отчетливой связи их активности с характером принимаемой пищи; низкой частотой взаимодействия с другими лекарственными препаратами, коротким периодом полувыведения и более благоприятным соотношением эффективности – безопасности [45, 76].

Однако мы не располагаем в общей практике антидотами при передозировке новых пероральных антикоагулянтов. Необходимы более длительные наблюдения за больными с ФП, принимающими новые пероральные антикоагулянты, для дальнейшей оценки их эффективности и безопасности.

Нельзя не согласиться с мнением F.W.A. Verheugt (2013), что у части больных с ФП, получающих АВК, при отсутствии ТЭО, стабильных уровнях МНО и отсутствии кровотечений приемлемо продолжение их использования без перевода на терапию новыми пероральными антикоагулянтами [76].

Современные подходы к профилактике ТЭО при ФП. Лечебная тактика, направленная на профилактику ТЭО у больных с ФП, базируется на оценке факторов риска инсультов с использованием шкал CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc (предпочтительно последней).

В табл. 1 представлены факторы риска и их оценка по шкале CHADS₂. При оценке в 0 баллов (это в основном больные с идиопатической ФП) антитромботическая терапия не показана; при 1 балле – необходимо назначение АСК или пероральных антикоагулянтов (предпочтение отдается последним); при 2 и более баллах – необхо-

Таблиця 2
Шкала CHA₂DS₂-VASc

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / тромбоемболия	2
Заболевание сосудов*	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

* Инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте.

димо применение пероральных антикоагулянтов (АВК или новых пероральных антикоагулянтов) [18, 20, 64].

Больные с митральными пороками с ФП и с протезированными механическими клапанами нуждаются в назначении пероральных антикоагулянтов (АВК) [11].

Более приемлемой, учитывающей большее количество факторов риска, является шкала CHA₂DS₂-VASc (табл. 2). При оценке в 0 баллов (это в основном больные с идиопатической ФП) антитромботическая терапия не показана; при 1 балле – необходимо назначение АСК или пероральных антикоагулянтов (предпочтение отдается последним); при 2 и более баллах – необходимо применение пероральных антикоагулянтов (АВК или новых пероральных антикоагулянтов).

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению больных с ФП (2012) предложен следующий алгоритм выбора метода профилактики ТЭО с учетом возможности применения новых пероральных антикоагулянтов (рисунки).

Риск кровотечений. Проведение пероральной антитромботической терапии при ФП сопряжено с рядом побочных эффектов, среди которых важное место занимают кровотечения, ведущие в части случаев к инвалидизации и летальным исходам [11, 54].

В представленных выше проспективных исследованиях AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAFI, SPINAF, SPAF II показано, что преимущество антикоагулянтной терапии (существенное снижение частоты ТЭО) отчетливо превышает ее негативные последствия (геморрагические осложнения, в том числе и опасные для жизни). Относительно низкая частота геморрагических

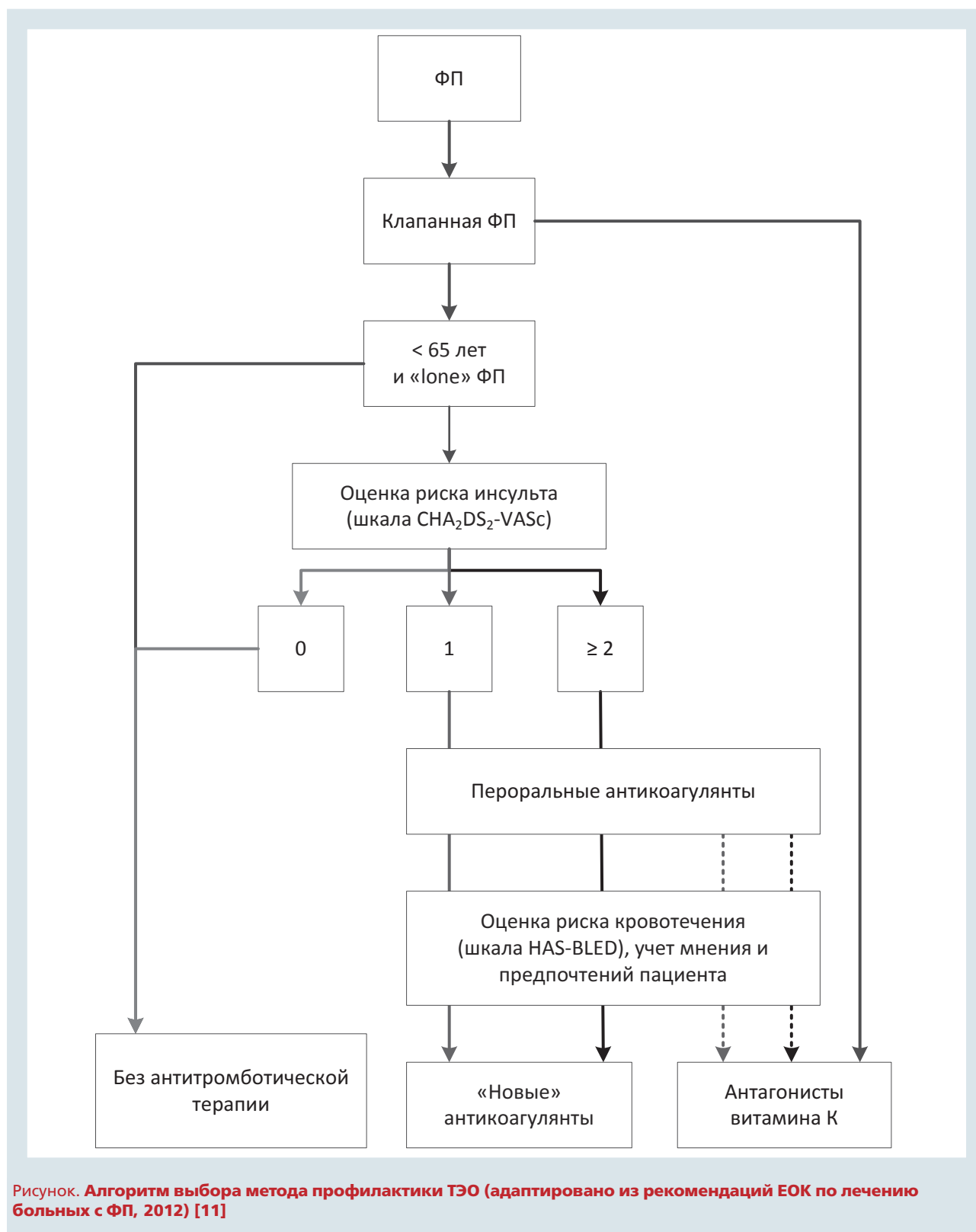


Рисунок. Алгоритм выбора метода профилактики ТЭО (адаптировано из рекомендаций ЕОК по лечению больных с ФП, 2012) [11]

осложнений, имевших место в анализируемых РКИ, объясняется строгим отбором больных в них (исключением лиц с высоким риском геморрагических осложнений при назначении перо-

ральных антикоагулянтов), тщательным лабораторным контролем состояния гемостаза в ходе исследования. В широкой клинической практике частота серьезных геморрагических осложнений

при лечении пероральными антикоагулянтами выше, чем в РКИ (в различных сообщениях от 2 до 8 %). Причем их риск отчетливо выше у лиц старше 75–80 лет [5, 51].

По данным J. You и соавторов риск нефатальных больших экстракраниальных кровотечений при применении АВК составляет 0,5 % в год [79].

В крупном метаанализе (29 РКИ, посвященных оценке эффективности и безопасности антитромботической терапии, включая АВК), показали, что различие в абсолютном риске интракраниальных кровотечений между варфарином и АСК оказалось незначительным (0,2 % в год) [6].

В когортном исследовании с участием больных пожилого возраста (≥ 65 лет) частота интракраниальных кровотечений при применении варфарина составила 2,5 % [48].

По данным M. Flaherty и соавторов, среди больных, поступивших в стационар с интракраниальными кровотечениями, 17 % получали антикоагулянтную терапию (98 % – варфарин) [6].

Выбор оптимальных доз антикоагулянтов, позволяющих эффективно уменьшить частоту ТЭО при низком уровне геморрагических осложнений, представляет одну из сложных задач антикоагулянтной терапии в клинической практике и, в том числе, при ее проведении больным с ФП. Важным вкладом в решение этой задачи явилось внедрение в широкую клиническую практику лабораторного теста по определению МНО, позволяющего эффективно устанавливать оптимальные уровни гипокоагуляции при использовании АВК и существенно уменьшать частоту геморрагических осложнений [2, 11].

Важным фактором риска геморрагических осложнений является интенсивность антикоагулянтной терапии. Изучению риска геморрагических осложнений при лечении АВК в зависимости от уровней МНО посвящен ряд исследований. Так, в мультицентровом ретроспективном исследовании, включавшем 928 больных, показано, что уровни МНО $\geq 4,0$ оказались независимым фактором риска опасных для жизни кровотечений, а в другом проспективном исследовании отмечено небольшое (но статистически значимое) увеличение частоты кровотечений при значениях МНО 3,0–4,4 по сравнению с уровнями МНО 2,0–2,9 [428]. В то же время, риск кровотечений значительно (почти в 8 раз) повышался при уровнях МНО $> 4,5$. При анализе 121 случая больных, принимавших варфарин и госпитализированных по поводу интракраниальных геморрагических осложнений, показано существенное увеличение риска интракраниальных и субдуральных геморрагических осложнений при значениях МНО $\geq 4,0$. В других исследова-

ниях также отмечено увеличение частоты кровотечений в 2–5 раз при проведении антикоагулянтной терапии «высокой интенсивности» по сравнению с антикоагулянтной терапией «низкой интенсивности». Однако следует отметить, что приблизительно половина геморрагических осложнений при лечении пероральными антикоагулянтами развиваются при уровнях МНО 2,0–3,0 [2, 6, 7, 45].

В то же время, эффективность антикоагулянтной терапии существенно снижается при недостаточных уровнях гипокоагуляции. В исследовании SPAF III отмечено нарастание частоты ТЭО (и, в том числе, инсультов) при уровнях МНО ниже 1,9 [6].

Высказано предположение о возможности сохранения эффективной профилактики ТЭО при снижении риска геморрагических осложнений за счет комбинированного применения малых фиксированных доз варфарина и АСК, которое изучено в исследовании SPAF III [6]. Больные с ФП были рандомизированы в две группы: в первой назначали адекватные дозы варфарина, поддерживающие МНО на уровнях 2,0–3,0, во второй – малые фиксированные дозы варфарина (значения МНО составляли 1,2–1,5) в комбинации с АСК в дозе 325 мг. По этическим соображениям это исследование было прекращено досрочно через 1,1 года в связи с тем, что частота ТЭО (в том числе и инсультов) оказалась значительно выше у пациентов, получавших комбинированную терапию, и составила 7,9 % в год по сравнению с 1,9 % в год у больных, которым назначали адекватные дозы варфарина.

В клинической практике используют три лечебных режима различной интенсивности при применении АВК: антикоагулянтная терапия «низкой интенсивности», «умеренной интенсивности» и «высокой интенсивности»; ассоциируемые соответственно с уровнями МНО 2,0–3,0; 2,5–3,5 и 3,0–4,5. При этом интенсивность антикоагулянтной терапии определяется особенностями клинической ситуации: при относительно небольшом риске ТЭО проводят антикоагулянтную терапию «низкой интенсивности»; при более высоком риске ТЭО предпочтительнее терапия «умеренной интенсивности», а при системных или легочных тромбоэмболиях, а также при очень высоком риске ТЭО рекомендована антикоагулянтная терапия «высокой интенсивности» [198].

Таким образом, представленный подход к назначению АВК больным с ФП обеспечивает достаточно эффективную профилактику ТЭО при низком риске геморрагических осложнений [2, 6].

Для оценки риска кровотечений предложено несколько шкал, среди которых ведущее место,

благодаря простоте и валидности заняла HAS-BLED (табл. 3). Применение этой шкалы предлагается рабочими группами ЕОК по изучению тромбоза и Европейской ассоциации ритма сердца, что нашло отражение в рекомендациях ЕОК 2010, 2012, посвященных ведению больных с ФП [11, 66].

В рекомендациях ЕОК 2010 и 2012 г., в рекомендациях Канадского кардиологического общества и в согласительном документе Европейской ассоциации сердечного ритма и рабочей группы ЕОК по изучению тромбоза [11, 45] предлагается в практической деятельности чаще использовать для оценки риска кровотечений у больных с ФП простую в употреблении шкалу HAS-BLED, чем более сложную HEMORR₂HAQES. Валидность шкалы HAS-BLED подтверждена в ряде независимых исследований. Показана ее тесная корреляция с риском интракраниальных кровотечений. Важно отметить, что риск интракраниальных кровотечений (и больших кровотечений), оцененных по шкале HAS-BLED у лиц с ФП, получающих АСК, подобен таковому при применении варфарина (особенно у лиц пожилого возраста) [11, 45, 54].

Риск кровотечений необходимо оценивать всем больным с ФП по шкале HAS-BLED. Значения ≥ 3 баллов указывают на «высокий риск» кровотечений, и в таких случаях требуется особая осторожность и проведение мероприятий, направленных на устранение «потенциально обратимых» факторов риска, включающих неконтролируемое артериальное давление, прием АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов, стабилизация МНО при приеме АВК, исключение приема алкогольных напитков.

При оценке пользы и риска антикоагулянтной терапии следует учитывать, что у большинства больных с ФП риск ТЭО в 5–8 раз выше риска кровотечений. Следовательно, большинству больных с ФП (особенно с высоким риском

Таблица 3
Шкала риска кровотечений HAS-BLED

Клинические параметры	Баллы
H – Артериальная гипертензия ¹	1
A – Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу каждому) ²	1 или 2
S – Перенесенный инсульт / ТИА	1
B – Кровотечение ³	1
L – Лабильное МНО при применении АВК ⁴	1
E – Возраст старше 65 лет	1
D – Прием некоторых лекарств или злоупотребление алкоголем (по 1 баллу каждому) ⁵	1 или 2
Максимальное значение	9

¹ Устанавливается при систолическом артериальном давлении > 160 мм рт. ст. ² Нарушение функции почек – при уровнях креатинина сыворотки ≥ 200 мкмоль/л или у лиц, находящихся на хронической диализной терапии, или у лиц с трансплантированными почками; нарушение функции печени определяется как хроническое заболевание/поражение печени (цирроз) или при наличии биохимических доказательств тяжелого поражения печени – уровни билирубина в 2 раза превышающие верхнюю границу нормы в сочетании со значениями аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, в 3 раза превышающими верхнюю границу нормы. ³ Устанавливается при наличии в анамнезе кровотечений и/или предрасположенности к кровотечениям (геморрагический диатез, анемия). ⁴ Лабильное МНО устанавливается при нестабильно высоких значениях или стабилизации МНО < 60 % времени при применении АВК. ⁵ Подразумевается одновременный прием АВК с антитромбоцитарными средствами или нестероидными противовоспалительными препаратами, а также злоупотребление алкоголем [Pisters и соавторы, 2010].

развития инсультов по шкале CHA₂DS₂-VASc), включая таковых с высоким риском кровотечений, показано проведение терапии пероральными антикоагулянтами [11, 54]. Авторы рекомендаций ЕОК подчеркивают, что шкала HAS-BLED *per se* должна использоваться в первую очередь для выявления лиц с высоким риском кровотечений, а не для категорического исключения антикоагулянтной терапии [11, 54].

Литература

1. Пархоменко А.Н. Риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией и применение антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики инсульта // Укр. кардіол. журн.– 2002.– Додаток 2.– С. 4–14.
2. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В. и др. Антикоагулянты непрямого действия в кардиологии: показания и противопоказания, дозирование и осложнения // Ліки України.– 2009.– № 7.– С. 115–121.
3. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L. et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial // Circulation.– 2009.– Vol. 19, № 22.– P. 2877–2885.
4. Alexander J.H., Lopes R.D., James S. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 365.– P. 699–708.
5. Artang R., Rome E., Nielsen J.D., Vidaillet H.J. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors [электронный ресурс] // Amer. J. Cardiol.– 2013.– Режим доступа до журн.: [http://www.pii: S0002-9149\(13\)01709-8](http://www.pii: S0002-9149(13)01709-8).
6. Bassand J.P. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents // Europace.– 2012.– Vol. 14.– P. 312–324.
7. Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran // N. Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 364.– P. 1788–1790.

8. Becker R., Berkowitz S.D., Breithardt G. et al. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // *Amer. Heart J.*– 2010.– Vol. 159.– P. 340–347.
9. Bogatkevich G.S., Ludwicka-Bradley A., Silver R. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, demonstrates antifibrotic effects on lung fibroblasts // *J. Arthritis Rheum.*– 2009.– Vol. 60.– P. 3455–3464.
10. Büller H.R., Halperin J.L., Bounameaux H. et al. Double-blind studies are not always optimum for evaluation of a novel therapy: the case of new anticoagulants // *J. Thromb. Haemost.*– 2008.– Vol. 6.– P. 227–229.
11. Camm A.J., Lip G.Y.H., Caterina R. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2719–2747.
12. Cid-Conde L., Lopez-Castro J. New oral anticoagulants in atrial fibrillation // *Atrial fibrillation – Mechanisms and Treatment / Ed. by Tong Liu.*– InTech, 2013.– Ch.9.– P. 207–238.
13. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 368.– P. 513–523.
14. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.*– 2006.– Vol. 367.– P. 1903–1912.
15. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364.– P. 806–817.
16. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D. et al. The long term multi-center observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation: (RELY-ABLE) study // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. 237–243.
17. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 2066–2078.
18. Coppens M., Eikelboom J.W., Hart R.G. et al. The score identifies those patients with atrial fibrillation CHA₂DS₂-VASc and CHADS₂ score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 170–176.
19. Eikelboom J.W., O'Donnell M., Yusuf S. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment // *Amer. Heart J.*– 2010.– Vol. 159.– P. 348–353.
20. Erdoran O. Risk assessment and therapy decision in patients at low risk for stroke: CHA₂DS₂-VASc vs CHADS₂ // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 168–169.
21. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 2765–2775.
22. Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H. et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Thromb. Haemost.*– 2011.– Vol. 105, № 4.– P. 721–729.
23. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.*– 2007.– Vol. 370.– P. 949–956.
24. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial // *J. Thromb. Haemost.*– 2007.– Vol. 5.– P. 2178–2185.
25. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.*– 2012.– Vol. 141 (Suppl. 2).– P. e1525–e1845.
26. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran // *Amer. Heart J.*– 2009.– Vol. 157.– P. 805–810.
27. Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G. et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study) // *Amer. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100.– P. 1419–1426.
28. Fanikos J.R., Atay J.K., Connors J.M. Improving anticoagulation management in patients with atrial fibrillation // *Pharm. Ther.*– 2013.– Vol. 38, № 3.– P. 173–177.
29. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 2387–2394.
30. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 967–975.
31. Friedman R.J. Novel oral anticoagulants for VTE prevention in orthopedic surgery: overview of phase 3 trials // *Orthopedics.*– 2011.– Vol. 34, № 10.– P. 795–804.
32. Fu R., Wu S., Wu P. et al. A study of blood soluble P-selectin, fibrinogen, and von Willebrand factor levels in idiopathic and lone atrial fibrillation // *Europace.*– 2011.– Vol. 13.– P. 31–36.
33. Galal Azzam H.A. Thrombogenesis in atrial fibrillation // *Atrial Fibrillation – Mechanisms and Treatment / Ed. by Tong Liu.*– InTech, 2013.– Ch.6.– P. 127–151.
34. Gerotziakas G.T., Elalamy I., Depasse F. et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban // *J. Thromb. Haemost.*– 2007.– Vol. 5.– P. 886–888.
35. Ginsberg J.S., Davidson B.L., Comp P. C. et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery // *J. Arthroplasty.*– 2009.– Vol. 24, № 1.– P. 1–9.
36. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N. et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation. The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation.*– 2009.– Vol. 119.– P. 1363–1369.
37. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? // *J. Amer. Med. Assoc.*– 2003.– Vol. 290.– P. 2685–2692.
38. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 2167–2177.
39. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 981–992.
40. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Executive summary // *Chest.*– 2012.– Vol. 141 (Suppl. 2).– P. 7–47.
41. Haris M., Usman U., Notaro L.A. et al. New developments in anticoagulation for atrial fibrillation // *Curr. Treatment Options Cardiovasc. Med.*– 2008.– Vol. 10.– P. 388–397.
42. Hart R.G., Eikelboom J.W., Ingram A.J. et al. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.*– 2012.– Vol. 8.– P. 569–578.
43. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.*– 2007.– Vol. 146.– P. 857–867.
44. Healey J.S., Eikelboom J., Wallentin L. et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RELY study // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55 (Suppl.10).– P. 4–37.
45. 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.– Vol. 15.– P. 625–651.
46. Hohnloser S.H., Connolly S.J. Atrial fibrillation, moderate

- chronic kidney disease, and stroke prevention: new anticoagulants, new hope // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 2347–2349.
47. Hughes M., Lip G.Y.H. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk stratification schema and cost effectiveness data // *Thrombosis and Haemostasis.*– 2008.– Vol. 99.– P. 295–304.
 48. Hylek E.M. Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors // *New Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 363.– P. 2559–2561.
 49. Koti M.J., Parekh A., Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55 (Suppl.10).– P. 4–40.
 50. Kubitzka D., Becka M., Mueck W. et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin // *J. Clin. Pharmacol.*– 2006.– Vol. 46.– P. 981–990.
 51. Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 860–865.
 52. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 807–815.
 53. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A. et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 361.– P. 594–604.
 54. Lip G.Y.H., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. 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.– Vol. 137.– P. 263–272.
 55. Lohrmann J., Becker R.C. New anticoagulants – the path from discovery to clinical practice // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 2827–2829.
 56. Lowe B.S., Chung M.K., Klein A.L. Antithrombotic treatment and cardioversion of patients with atrial fibrillation // *Atrial Fibrillation – From Bench to Bedside / Ed. by A. Natale, J. Jalife.*– Totowa, N.J.: Humana Press, 2008.– Ch.12.– P. 169–184.
 57. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial // *Lancet.*– 2007.– Vol. 370.– P. 493–503.
 58. Medi C., Hankey G.J., Freedman S.B. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation // *Stroke.* – 2010.– Vol. 41, № 11.– P. 2705–2713.
 59. Mega J.L. A New era for anticoagulation in AF // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365, № 11.– P. 1052–1054.
 60. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.*– 2009.– Vol. 374.– P. 29–38.
 61. Montoro-Garcia S., Marin F., Lip G.Y.H. Thrombogenesis in lone atrial fibrillation: a role for soluble P-selectin? // *Europace.*– 2011.– Vol. 13.– P. 3–4.
 62. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32, № 22.– P. 2781–2789.
 63. Olsson S.B., Rasmussen L.H., Tveit A. et al. Safety and tolerability of an immediate-release formulation of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation // *Thromb. Haemost.*– 2010.– Vol. 103.– P. 604–612.
 64. Park J.H., Joung B., Son N.H. et al. The electroanatomical remodelling of the left atrium is related to CHADS₂ / CHA₂DS₂-VASc score and events of stroke in patients with atrial fibrillation // *Europace.*– 2011.– Vol. 13.– P. 1541–1549.
 65. Pisters R., Lane D.A., Marin F. et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation // *Circulation J.*– 2012.– Vol. 76.– P. 2289–2304.
 66. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey // *Chest.*– 2010.– Vol. 138, № 5.– P. 1093–1100.
 67. Riva N., Lip G.Y.H. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant we choose for long-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? // *Pol. Arch. Med. Wewn.*– 2012.– Vol. 122, № 12.– P. 45–53.
 68. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // *Amer. Heart J.*– 2010.– Vol. 159.– P. 340–347.
 69. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 361.– P. 2342–2352.
 70. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Chest.*– 2008.– Vol. 133.– P. 546–592.
 71. Stoddard M.F. Risk of thromboembolism in new onset or transient atrial fibrillation // *Progr. Cardiovasc. Dis.*– 1996.– Vol. 39.– P. 69–80.
 72. Turpie A.G.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 29.– P. 155–165.
 73. Turpie A.G.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2007.– Vol. 27.– P. 1238–1247.
 74. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S. et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity // *Thromb. Haemost.*– 2010.– Vol. 103.– P. 1116–1127.
 75. Velu S., Lip G.Y. Recent progress in antithrombotic therapy for atrial fibrillation // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011.– Vol. 18, № 4.– P. 257–273.
 76. Verheugt F.W.A. Advances in stroke prevention in atrial fibrillation: enhanced risk stratification combined with the newer oral anticoagulants // *Clin. Cardiol.*– 2013.– Vol. 36, № 6.– P. 312–322.
 77. Waldo A.L. Anticoagulation: stroke prevention in patients with atrial fibrillation // *Cardiol. Clin.* – 2009.– Vol. 27, № 1.– P. 125–135.
 78. Weijls B., Blaauw Y., Roger J. et al. Patient using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 2555–2562.
 79. You J.J., Singer D.E., Howard P. A. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.*– 2012.– Vol. 141 (Suppl. 2).– P. 531–575.

О.І. Дядик¹, Л.С. Холопов¹, О.В. Щукіна¹, Н.О. Прокопенко², О.Е. Зайцева¹, К.І. Черняєва^{1,2}

¹ Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

² Центральна міська клінічна лікарня № 1, Донецьк

Первинна та вторинна профілактика тромбоемболічних ускладнень при фібриляції передсердь

Обговорюються сучасні погляди на первинну і вторинну профілактику тромбоемболічних ускладнень (ТЕО) при фібриляції передсердь (ФП) неклапанного генезу. Авторами використані вітчизняні та зарубіжні наукові медичні періодичні видання. При виборі джерел інформації перевагу віддавали офіційним посібникам медичних асоціацій. Особливу увагу приділено оригінальним статтям, що містять результати досліджень і метааналізів, на яких базується сучасна профілактика ТЕО у пацієнтів з ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення.

O.I. Dyadyk¹, L.S. Kholopov¹, O.V. Shchukina¹, N.O. Prokopenko², O.Y. Zaitseva¹, K.I. Chernyaeva^{1,2}

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

² Central City Clinical Hospital N 1, Donetsk, Ukraine

Primary and secondary prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is a common problem, with an incidence that increases progressively with age. The most serious common complication of AF is arterial thromboembolism, and the most clinically evident embolic event is ischemic stroke. Current views on the primary and secondary prevention of thromboembolic complications (TEC) in patients with non-valvular AF are discussed. The authors have used Ukrainian and foreign scientific medical periodicals as well as monographs dedicated to TEC in AF. The most authoritative sources have been selected for this work, including contemporary guidelines of medical associations. Particular attention has been paid to the original papers containing the results of studies and meta-analysis, which are fundamental for current management of patients with AF, especially for TEC prevention.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications.