

## АНТИАГРЕГАНТНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Е. Л. ДОЛГОВА, проф. И. М. СОКОЛОВ, проф. Ю. Г. ШВАРЦ

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России», Российская Федерация

**Представлены данные литературы об актуальности проблемы тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, об особенностях антикоагулянтной терапии при данной патологии и трудностях, возникающих при выборе препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений.**

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, варфарин, апиксабан, ривароксабан, дабигатран.

### ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [1, 2]. Частота встречаемости ФП в общей популяции составляет 1–2% среди взрослого населения [3, 4].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что, хотя ФП редко становится непосредственной причиной смерти пациента, она может вызывать ряд серьезных осложнений, в том числе тромбоэмболии в сосуды большого круга кровообращения и, в частности, ишемический инсульт.

#### Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий

ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка. Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [1, 5–7].

В зависимости от этиологии выделяют следующие формы ФП: ревматические, или клапанные, и неревматические, или неклапанные, возникающие при других заболеваниях (сердечная недостаточность, артериальная гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС)). В нашем обзоре рассматривается неклапанная форма ФП.

Риск развития ишемического инсульта среди больных с неклапанной ФП составляет 5% в год, он от 2 до 7 раз выше, чем у пациентов, не страдающих ФП [1, 5, 8, 9]. При этом инсульты кардиоэмболического генеза протекают чаще и тяжелее, чем инсульты, сопряженные с атеротромбозом, приводят к формированию

выраженного неврологического дефицита, инвалидизации и смерти пациента [1, 2].

Причиной ТЭО при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка [10–12].

#### Стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Стратификация риска ТЭО, безусловно, может помочь облегчить бремя ФП, связанное с тромбоэмболиями [13]. Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, привела к разработке различных шкал оценки вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется шкала CHADS<sub>2</sub> [13], в основе которой лежит балльная оценка факторов риска у больных с неклапанной ФП. Эту шкалу рекомендуется использовать для первоначальной оценки риска инсульта у больного с неклапанной ФП [5].

В 2010 г. шкала CHADS<sub>2</sub> подверглась модификации, в нее добавился ряд факторов риска возникновения инсульта. Новая шкала, получившая название CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [1], представляет собой англоязычную аббревиатуру факторов риска развития инсульта: инсульт / транзиторная ишемическая атака (ТИА) / системные тромбоэмболии в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевание, возраст 65–74 года и женский пол. Согласно этой шкале в 2 балла оцениваются перенесенный инсульт/ТИА и возраст ≥ 75 лет. Остальные факторы риска — возраст 65–74 года, артериальная гипертония, сахарный диабет, сердечная недостаточность, наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, заболевание периферических

артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические признаки стенозирования артерий), женский пол — оцениваются в 1 балл каждый.

Шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc рекомендуется использовать с целью углубленного поиска факторов риска у пациентов с величиной индекса CHADS<sub>2</sub> от 0 до 1 балла [1, 5].

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

### Основные направления профилактики тромбоэмболических осложнений

Многочисленные клинические исследования (AFASAK; SPAF I; SAFA; EAFT; VAATAF и др.) убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП [14–18]. Среди антитромботических препаратов для профилактики ТЭО за годы наблюдений применялись антиагреганты и антикоагулянты.

В течение последних 10–15 лет зарегистрировано довольно много новых антитромботических средств: антиагреганты (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, блокаторы гликопротеиновых рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub>α), ингибиторы Ха-фактора (фондапаринукс, идропаринукс, ривароксабан, апиксабан), прямые (селективные) ингибиторы тромбина (бивалирудин, дабигатран, аргатробан). Ряд молекул находится на стадиях клинических исследований (отамиксабан, дротрекодин-альфа, тифакодин, эндоксабан, TTP889, LY517717, YM150, DU-176b, PRT-054021).

### Антиагрегантная терапия

Среди антиагрегантов наиболее изучено применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в различных дозировках — от 50 до 1300 мг/сут в виде монотерапии [19].

В восьми рандомизированных исследованиях с общим количеством пациентов 4 876 с целью предупреждения тромбоэмболий у больных с ФП оценивали профилактический эффект антитромбоцитарной терапии, главным образом АСК по сравнению с плацебо [20]. Наиболее благоприятный результат зарегистрирован в исследовании SPAF-I, согласно которому риск инсульта на фоне лечения АСК в дозе 325 мг/сут снижался по сравнению с плацебо на 42% [20]. Степень снижения риска в разных клинических группах существенно отличалась (94% среди пациентов, подходящих для терапии варфарином, и всего лишь 9% — среди больных, для которых лечение варфарином было неприемлемо). Кроме того, АСК оказалась менее эффективной у лиц старше 75 лет и не предупреждала тяжелые или рецидивирующие инсульты [5].

Итак, успех от профилактики инсульта аспирином у пациентов с ФП невелик. Что же по поводу применения новых антиагрегантных препаратов? В исследовании по вторичной

профилактике — SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) — сравнивались индобуфен (новый антиагрегантный препарат) и варфарин [21]. В это исследование были включены пациенты с ФП и недавними ТИА или инсультами. Частота инсультов в группе принимавших варфарин составила 4%, а в группе, в которой назначался индобуфен, — 5%, без статистически достоверной разницы, однако среди больных, которые принимали индобуфен, частота геморрагических осложнений была значительно ниже.

Другой новый антиагрегант, изучавшийся у больных с ФП, — трифлусал. Этот препарат был использован в одном испанском исследовании как у пациентов с неклапанной формой ФП, так и у больных с высоким риском заболеваний митрального клапана [22]. Многоцентровое рандомизированное исследование включало 1209 пациентов, которые были разделены на два уровня риска: (i) группу промежуточного риска, состоящую из пациентов с факторами риска или старших 65 лет, 242 из них получали ингибитор циклооксигеназы трифлусал, 273 — аценокумарол, 235 — комбинацию этих двух препаратов; (ii) группу высокого риска, в которую вошли пациенты с эмболическими осложнениями в анамнезе или со стенозом митрального клапана, 259 из них получали антикоагулянтную терапию, а 236 — комбинированное лечение. Первичные результаты (комбинация сердечно-сосудистой смертности и нефатального инсульта или системного эмболизма) были значительно ниже у пациентов, получавших комбинированное лечение, чем у тех, кому назначалась антикоагулянтная терапия как в группе промежуточного, так и группе высокого риска. Первичные результаты плюс показатель геморрагических осложнений были более благоприятны при комбинированной терапии в группе пациентов с промежуточным риском.

### Антикоагулянтная терапия

Среди антикоагулянтов непрямого действия для профилактики ТЭО использовались: монокумарины (варфарин, синкумар), дикумарины (дикумарин, неодикумарин), индандионы (фенилин). В клинической практике до сих пор применяются варфарин и фенилин, а препараты из группы дикумаринов и циклокумаринов практически не используются.

Активное применение антикоагулянтов непрямого действия для профилактики ТЭО у пациентов с ФП закономерно создает еще одну проблему — геморрагические осложнения. При назначении этих препаратов должен очень четко соблюдаться принцип безопасности лечения для пациента — жесткий лабораторный контроль. В настоящее время при назначении варфарина мониторируется международное нормализованное отношение (МНО):

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{ПВ нормальное})^{\text{МНЧ}}$$

где ПВ — протромбиновое время, МИЧ — международный индекс чувствительности, значение которого предприятия-изготовители указывают на образцах выпускаемого тромбопластина.

Оптимальные пределы МНО, которые должны быть достигнуты в ходе лечения непрямыми антикоагулянтами при неклапанной ФП, составляют 2,0–3,0.

Перед началом антикоагулянтной терапии необходимо также оценить риск кровотечений. Европейские эксперты предлагают использовать индекс HAS-BLED [5], который включает оценку следующих показателей: артериальная гипертензия, нарушение структуры печени и почек, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарственных препаратов и алкоголя. Значение индекса  $\geq 3$  указывает на высокий риск кровотечения и требует особой осторожности и внимания при назначении любого антитромботического препарата.

Интерес к новым препаратам, влияющим на систему гемостаза, возрастает, а динамика регистрации новых показаний диктует регулярный пересмотр рекомендаций, касающихся различных аспектов антитромботической терапии.

Проанализируем эффективность основных лекарственных средств, применявшихся ранее и появившихся относительно недавно, с целью профилактики ТЭО при неклапанной ФП.

**Варфарин** — пероральный антикоагулянт непрямого действия, подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальцийзависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также белки С, S и Z в печени. В терапевтических дозах варфарин уменьшает скорость синтеза факторов свертывания на 30–50% и снижает их биологическую активность. Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36–72 ч от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-й день. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4–5 дн. Препарат принимают однократно после еды, желательно в одно и то же время (17–19 ч). МНО контролируют утром в 9–11 ч со следующей периодичностью: в первую неделю — через день, (ежедневно), во вторую — дважды в неделю, затем при условии стабильных лабораторных показателей — 1 раз в месяц.

Среди средств антитромботической терапии для профилактики ТЭО варфарин используют чаще всего: количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%. Такое несомненное лидерство варфарина связано с доказанной высокой эффективностью его у пациентов с ФП при высоком риске инсультов [23].

Терапия варфарином сравнивалась с различными дозами АСК в девяти рандомизированных исследованиях (3647 участников) [14, 17, 24]. Преимуществом варфарина по сравнению с АСК

было большее снижение под его влиянием риска возникновения инсульта и общей смертности у пациентов с ФП — соответственно на 62 и 26%.

Успешные результаты исследований по применению варфарина стали поводом к изучению эффективности комбинированной терапии этим препаратом и АСК в профилактике ТЭО у больных с ФП с высоким и низким риском (SPAF III, AFASAK II). Данные этих исследований свидетельствуют, что комбинация варфарина и АСК позволяет снизить риск возникновения инсульта на 36%, но при этом значительно возрастает риск внечерепных кровотечений [25, 26].

Попытка назначения в качестве альтернативы варфарину комбинации АСК и клопидогрела успехом не увенчалась, и исследование ACTIVE-W было остановлено досрочно из-за явного преимущества варфарина [27]. Эти преимущества были достигнуты в отношении инсульта, эмболий и сердечно-сосудистой смерти. Интересно, что не наблюдалось значительной разницы в частоте геморрагических осложнений. Однако при невозможности назначения антагонистов витамина К у пациентов с низким риском кровотечений Европейским обществом кардиологов в ноябре 2010 г. рекомендовано применение двойной антитромбоцитарной терапии (АСК и клопидогрел) в качестве альтернативы варфарину при ФП [28].

Что можно сказать по поводу комбинирования аспирина с антикоагулянтной терапией?

Данные не очень обнадеживающие. Во французском исследовании FFAACS (Fluidione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane) сравнивались подобранные дозы флюиндиона (антагониста витамина К, подобного варфарину) с комбинированной терапией флюиндионом и аспирином [29]. Так как это небольшое исследование из-за проблем при наборе пациентов, то не было достигнуто статистической разницы между группами по отношению к первичной точке. Однако наблюдалось значительное повышение показателя геморрагических осложнений в группе комбинированной терапии по сравнению с флюиндионом, что послужило одной из причин приостановки дальнейшего исследования.

При анализе SPORTIF trial [30], в котором использовалось добавление аспирина к антикоагулянтным препаратам (варфарину или ксимелаграну), не было показано эффективности такой комбинации ни в профилактике инсульта, ни в снижении сердечно-сосудистых событий (включая смерть или инфаркт миокарда). При этом добавление аспирина было связано с повышением частоты геморрагических осложнений. Таким образом, комбинация аспирина с антикоагулянтами не снижает риска инсульта, но повышает риск геморрагических осложнений.

Необходимость поддержания оптимальной гипокоагуляции в течение всего периода применения варфарина определяет крайнюю важность

лабораторного контроля. Невозможность обеспечения такого контроля становится непреодолимой преградой для использования антикоагулянта.

Для того чтобы снизить риск назначения неадекватной терапии варфарином в первый день разработано большое количество различных алгоритмов, которые основаны на том, чтобы начало терапии варфарином выражалось в наиболее быстром достижении терапевтического интервала МНО. Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения непрямым антикоагулянтам по-прежнему остается развитие кровотечений; по данным крупных исследований, они возникают с частотой до 26,0%, в том числе больших и фатальных — до 4,2%. Есть данные, что из 700 тыс. пациентов с ФП, получающих варфарин ежедневно, у **17 тыс. произошли кровотечения**, 4 тыс. из которых были фатальными. Надо отметить, что риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его повышением на 0,5.

Следовательно, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину, остается чрезвычайно актуальным.

Нельзя не учитывать и **клинические показатели**. Известно, что у пациентов с сочетанием ФП и ИБС подобранная терапевтическая доза варфарина достоверно более низкая при наличии инфаркта миокарда **в анамнезе и отсутствии ожирения**. При длительном применении пациентами амиодарона доза варфарина оказалась в среднем меньше, но при этом требуется больше дней для подбора адекватной дозировки препарата [31].

Немаловажным фактором, влияющим на подбор дозы варфарина, являются генетические особенности [31–35]. Активность препарата частично определяется генетическими факторами. Полиморфизмами гена VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase — эпоксид редуктаза витамина К) объясняются 30% вариаций дозы между пациентами [4]: **в частности, мутации делают VKORC1 менее восприимчивым к подавлению варфарином**. Именно полиморфизмами VKORC1 объясняется тот факт, что афроамериканцы **в среднем относительно устойчивы к действию варфарина** (высокая доля группы гаплотипов В), **в то время как азиаты, как правило, более чувствительны** (высокая доля группы гаплотипов А). Группы А VKORC1 приводят к **более быстрому достижению целевого уровня МНО**, но и быстрее достигается МНО более 4, что связано с кровотечением [32].

Генетические особенности пациента, определяющие индивидуальную чувствительность к антагонистам витамина К, могут быть связаны с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации данной группы препаратов, и белков, участвующих в **развитии их фармакодинамических эффектов** [33]. Наибольшее число исследований посвящено влиянию носительства двух аллельных вариантов гена CYP2C9

(CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3) на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие кровотечений и **особенности режима дозирования непрямым антикоагулянтам** [33]. У носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (лица с генотипами CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*2/\*3, CYP2C9\*3/\*3) отмечается увеличение активности CYP2C9, что приводит к **снижению клиренса непрямым антикоагулянтам**. Это имеет клинические последствия: у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 **чаще развиваются кровотечения**, наблюдаются эпизоды чрезмерной гипокоагуляции. Метаанализ, проведенный японскими исследователями, [34] показал, что пациенты, являющиеся носителями аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, требуют более длительной процедуры подбора дозы антикоагулянта, а также могут демонстрировать внезапное повышение уровня МНО как в период подбора дозы на этапе «индукции» непрямым антикоагулянтам, так и при длительной терапии.

Национальной академией клинической биохимии (НАСВ) в США был издан обзор с рекомендациями по дозированию варфарина [35], включающими персонализированный подход по результатам фармакогенетического тестирования. Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, основанный на результатах фармакогенетического тестирования, — это самый простой алгоритм, впервые предложенный M. Moridani et al. [36]. Авторы рассчитали средние рекомендованные начальные дозы варфарина для пациентов разных этнических групп и **разных патологий в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9**.

В исследованиях, проведенных H. Takahashi et al., участвовали не только европеоиды, но и представители негроидной и монголоидной рас [5, 37]. Авторы разработали свой алгоритм выбора начальной дозы варфарина, который также основывался на таких параметрах, как носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, рост и вес пациентов [28, 29]. Есть и **немало других подобных алгоритмов**.

Однако фармакогенетический подход имеет ряд недостатков, основным из которых является неадекватное соотношение цены метода и его **практической значимости**. В настоящее время данный метод является лишь дополнительным способом подбора дозы антикоагулянта.

Без использования фармакогенетического подхода терапию пероральными антикоагулянтами традиционно рекомендуется начинать с **назначения фиксированной дозы варфарина**. Специально проведенный метаанализ показал, что в настоящее время не выявлено предпочтений относительно нагрузочной дозы варфарина в 5 или 10 мг, однако в пожилом возрасте целесообразно начинать антикоагулянтную терапию с **меньшей дозы препарата** [38–41].

В последних работах отмечено, что фармакогенетические основы дозирования варфарина связаны с более высоким процентом времени нахождения МНО пациентов в терапевтическом диапазоне, в отличие от стандартного дозирования данного препарата [42].

Результаты анализа первичных профилактических исследований при ФП показали, что тромбоземболические и геморрагические осложнения развиваются тогда, когда антикоагулянтный эффект варфарина был вне терапевтического окна, и что эффективность и безопасность варфарина увеличиваются при адекватном контроле за поддержанием адекватной антикоагуляции [41, 43]. Таким образом, все усилия должны быть направлены на поддержание МНО в терапевтическом диапазоне [44].

Все сделанные попытки облегчить, улучшить качество и повысить эффективность контроля за антикоагулянтной терапией в настоящее время сведены к кратному определению уровня МНО, что, в свою очередь, привязывает пациента, как правило, к конкретной лаборатории, несмотря на имеющиеся стандарты в определении МНО и применение международного индекса чувствительности.

**Фенилин** — еще один представитель «старых» оральные антикоагулянты, относящийся к группе индандиононов. По строению он отличается от препаратов группы 4-гидроксикумарин (монокумаринов), но по механизму действия близок к ним; вызывает гипопротромбинемию, связанную с нарушением процесса образования протромбина в печени, а также уменьшение образования факторов VII, IX, X. **Фенилин требует кратного применения (2–3 раза)**, имеет неустойчивый эффект, а главное — крайне токсичен (угнетение кроветворения, гепатотоксичность). Индандиононы, кроме этого, обладают своеобразным побочным эффектом — окрашивают ладони в оранжевый цвет, а мочу — в розовый. Препараты этой группы почти вышли из употребления во всем мире в связи с нестабильностью их действия и токсичностью. Применение последней группы целесообразно только при невозможности использовать монокумарины, несомненно являющиеся средством первой линии. Оптимальный антикоагулянтный эффект, однократное применение определяют преимущества варфарина перед другими традиционными антикоагулянтами непрямого действия.

В России долгое время из-за отсутствия выбора применяли фенилин, а варфарин стал использоваться лишь с 2001 г. За прошедшие годы в нашей стране варфарин быстро получил повсеместное распространение и почти вытеснил фенилин из клинической практики.

Однако число пациентов с неудовлетворительным контролем МНО в России существенно выше, чем в Западной Европе и США, и нередко превышает 50% тех, кто принимает варфарин. Последнее еще раз подчеркивает важность возможности альтернативного лечения. Все это

наряду с опасениями спровоцировать крупное (прежде всего внутрисерепное) кровотечение лежит в основе сравнительно редкого использования антагонистов витамина К на практике даже там, где это представляется абсолютно необходимым.

#### ПРЕПАРАТЫ, АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ВАРФАРИНУ. ЗА И ПРОТИВ

Поиск новых пероральных антикоагулянтов, которые эффективны, безопасны и удобны в использовании, был сосредоточен, в первую очередь, на прямых ингибиторах тромбина и ингибиторах фактора Ха.

Первым препаратом был ксимелагатран — прямой ингибитор тромбина (IIa-фактора). Исследования SPORTIF III и SPORTIF V определили фиксированную дозу ксимелагатрана, его эффективность и безопасность в сравнении с варфарином [45, 46]. Больных рандомизировали к приему ксимелагатрана внутрь в дозе 36 мг 2 раза в сутки или варфарина под контролем уровня МНО. Удобство приема и отсутствие необходимости в лабораторном контроле стоили внимания медицинской общественности, несмотря на отсутствие явных преимуществ по сравнению с варфарином. Однако достаточно быстро после выхода ксимелагатрана на фармацевтический рынок препарат был отозван из-за его гепатотоксичности.

#### Прямые ингибиторы тромбина — дабигатрана этексилат

Дабигатрана этексилат — препарат из группы прямых ингибиторов тромбина. Это пролекарство, которое сывороточной эстеразой быстро трансформируется в дабигатран — сильный прямой ингибитор тромбина. Дабигатран обладает быстрым действием и прямолинейным фармакокинетическим эффектом, а значит, имеет предсказуемый и стабильный результат.

После приема препарата фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови характеризуется быстрым увеличением концентрации с достижением  $C_{max}$  в пределах 0,5–2 ч. Период полувыведения препарата составляет 14–17 ч и не зависит от дозы. Абсолютная биодоступность дабигатрана — около 6,5%. Установлена низкая способность (34–35%) связывания дабигатрана с белками плазмы человека вне зависимости от его концентрации. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, являющийся активной формой в плазме. Выведение препарата происходит в основном через почки (85%) в неизменном виде.

Очень важно, что дабигатран имеет незначительное взаимодействие с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами. Одним из главных преимуществ данного препарата перед варфарином является то, что он не требует рутинного

лабораторного контроля системы гемостаза. Существует два режима приема препарата — по 110 или 150 мг 2 раза в сутки.

Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании RE-LY. Критерием включения в исследование было наличие неклапанной ФП в сочетании как минимум с одним дополнительным фактором риска. Инсульт в анамнезе был у 12,5% пациентов, ТИА — у 9,2%; 1,7% участников перенесли оба состояния. Эта подгруппа отличалась от общей популяции исследования более высокой оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> (1, 2 и ≥ 3 баллов имели 0, 10 и 90% пациентов против 41, 41 и 18% в общей популяции соответственно).

Наиболее эффективная доза дабигатрана — 150 мг 2 раза в сутки. В этой дозе в исследовании RE-LY препарат значительно снижал риск развития инсульта по сравнению с варфарином и не отличался от него по риску развития массивных кровотечений, его следует назначать большинству пациентов с ФП. Выбор менее эффективной, но более безопасной дозы 110 мг 2 раза в сутки возможен у пациентов с потенциально высоким риском больших кровотечений, например: возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), индекс HAS-BLED ≥ 3, одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

В исследовании RE-LY не включались пациенты с пороками клапанов сердца, что не позволяет судить об эффективности и безопасности дабигатрана у таких больных. У пациентов с неоперированными пороками клапанов сердца и ФП рекомендуемый уровень антикоагуляции при лечении варфарином (МНО 2,0–3,0) соответствует таковому у больных с неклапанной ФП. В таких случаях дабигатран, вероятно, может быть альтернативой варфарину. Однако пациентам с протезированными клапанами сердца необходима более интенсивная антикоагуляция, поэтому до завершения сравнительных исследований предпочтение следует отдавать варфарину. Более того, клапанная ФП рассматривается как противопоказание для приема дабигатрана.

В работе K. Uchino, A. V. Hernandez было отмечено, что использование дабигатрана связано с тенденцией к повышению риска развития инфаркта миокарда, в отличие от варфарина, который способствует его профилактике; однако данные различия не были статистически значимы [47].

В работе B. F. Gage проводился анализ исследования RE-LY с целью определения необходимости перевода больных, получавших варфарин на дабигатран. Сделан вывод о том, что с учетом двукратного приема в сутки и более высокого риска негеморрагических побочных эффектов дабигатрана перевод на него больных, уже получающих варфарин с хорошим контролем МНО, может быть в ряде случаев нецелесообразным. При отборе

пациентов с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска инсульта, которые могут получить пользу от лечения дабигатраном вместо варфарина, следует учитывать индивидуальные особенности больных, включая способность придерживаться режима приема 2 раза в сутки, доступность программы ведения антикоагуляции для обеспечения рутинного мониторинга МНО, предпочтения пациента, стоимость лечения и другие факторы [48]. Если МНО у пациента контролируется с трудом, то по мере увеличения лабильности показателя повышается значение дабигатрана и его роль в смертности и профилактике инсульта. На основании этого исследования в 2010–2011 гг. дабигатран вошел в качестве альтернативы варфарину в Рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества ритма сердца по ведению пациентов с инсультами и ФП [49].

Необходимо отметить, что последнее постмаркетинговое исследование с анализом данных о более чем 20 тыс. пациентов с ФП, принимавших дабигатран, продемонстрировало меньший риск кровотечений у этой категории больных, чем у принимавших варфарин [50].

#### Апиксабан, ривароксабан

Сегодня альтернативой антагонистам витамина К может стать новый пероральный антикоагулянт — ингибитор фактора Ха апиксабан, эффективность которого продемонстрирована для профилактики венозных тромбозов и эмболий [51, 52].

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор Ха-фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта не требуется наличие антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный Ха-фактор, а также активность протромбиназы; не оказывает непосредственное прямое влияние на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности Ха-фактора апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов, в результате чего он изменяет значения показателей системы свертывания крови: увеличивает протромбиновое время, МНО и активированное частичное тромбопластиновое время. Изменения этих показателей при применении препарата незначительны и индивидуальны, поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50%, приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть — через кишечник. Почечная экскреция составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. Общий клиренс апиксабана — приблизительно 3,3 л/ч, T<sub>1/2</sub> — около 12 ч. Данный препарат принимается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании AVERROES [51] сравнивались эффективность и безопасность апиксабана и аспирин в профилактике инсульта у пациентов с ФП, признанных неподходящими для терапии антагонистами витамина К. **Терапевтическая эффективность апиксабана прослеживалась во всех важных подгруппах участников.** В частности, среди 764 больных с высоким риском инсульта (перенесших инсульт или ТИА) апиксабан более чем втрое снизил частоту первичных исходов (инсультов и системных эмболий): 2,5 против 8,3% в год при терапии аспирином ( $p < 0,05$ ). При этом не было отмечено увеличения риска массивных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний ( $p < 0,05$ ). **В связи с вышесказанным данное исследование было завершено досрочно.** Кроме того, в исследовании ARISTOTLE [52], в котором принимали участие 18 тыс. пациентов с ФП, отмечено статистически значимое превосходство апиксабана над варфарином. **В данном исследовании пациенты были рандомизированы на прием апиксабана 5 мг 2 раза в день или варфарина в необходимой дозе.** Выявлено снижение риска развития геморрагических осложнений на 31%, риска развития инсульта и системных эмболий — на 21%, риска смерти — на 11% по сравнению с группой принимавших варфарин ( $p < 0,05$ ).

Еще одним препаратом выбора как альтернативы варфарину может стать ривароксабан — высокоселективный прямой обратимый конкурентный ингибитор как свободного, так и связанного X-активированного фактора свертывания крови — протеазы, активирующей тромбин. Ривароксабан обладает высокой биодоступностью — около 80%. Максимум концентрации препарата в плазме отмечается через 3–4 ч после приема, а период полувыведения составляет 7–11 ч. Препарат имеет отчетливый дозозависимый эффект. Фармакодинамика ривароксабана мало зависит от пола, возраста и веса пациента, прием пищи также не влияет на фармакокинетику препарата, потенциал межлекарственных взаимодействий невелик. Ривароксабан на 2/3 метаболизируется в печени, метаболиты в равных пропорциях выделяются через почки и кишечник, еще треть выделяется почками в неизменном виде. **Предсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика ривароксабана делают ненужным регулярный мониторинг уровня антикоагуляции, в отличие от варфарина.** Ривароксабан влияет на активность анти-Xa-фактора, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В конце 2010 г. были представлены результаты исследования ROCKET AF, где сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином [53]. Пациенты были рандомизированы на прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день **внутри и варфарина в необходимой дозировке.** В исследовании ROCKET AF включали пациентов с неклапанной ФП, которые ранее перенесли инсульт, ТИА или экстракраниальную

системную эмболию либо имели не менее двух дополнительных факторов риска инсульта. Как уже отмечалось, инсульт/ТИА присутствовали в анамнезе почти у 55% пациентов. Средняя оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> в подгруппе вторичной профилактики составила 4 балла. В результате полученных данных выявлено, что ривароксабан не уступает варфарину, однако гипотеза о превосходстве его не получила подтверждения. Как по эффективности, так и по частоте больших кровотечений разница между препаратами не достигла статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Влияние на показатель смертности ривароксабан не оказал. Риск геморрагического инсульта в структуре больших кровотечений снижался по сравнению с варфарином на 35%. Разница в эффективности между ривароксабаном и варфарином была лишь в группе пациентов, которые не нарушали протокол и не отказывались от приема препаратов. Этот метод статистического анализа «по протоколу» предполагает искусственную селекцию рандомизированных пациентов, дошедших до конца исследования, и не является общепризнанным стандартным методом в отличие от более строго статистического анализа по всем включенным в исследование пациентам (ITT, intention-to-treat). Стандартный статистический анализ по всем рандомизированным пациентам (ITT) исследования ROCKET AF не показал превосходства ривароксабана над варфарином, поэтому его главный вывод — сравнимая эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина. Критике экспертов было подвергнуто низкое время нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) пациентов, принимавших варфарин в исследовании ROCKET AF, которое составило 57,8% (т. е. терапия варфарином оказалась плохо мониторируемой). Очевидно, это стало следствием двойного слепого плацебо контролируемого дизайна. В связи с этим возникает вопрос: каковы были бы результаты при хорошем наблюдении за стандартной терапией в исследовании ROCKET AF? **Есть и еще один вопрос: достигим ли хороший контроль за стандартной терапией у большого количества больных?**

Таким образом, необходимо отметить, что как апиксабан, так и ривароксабан не превосходили варфарин по способности предупреждать тромботические осложнения, а были лишь сопоставимы с ним в этом отношении. **Что касается безопасности приема ксабанов, то данные препараты продемонстрировали сравнимые показатели серьезного кровотечения и клинически значимого малого кровотечения, а также существенно более низкие показатели внутричерепного кровоизлияния, чем варфарин.** Нельзя не подчеркнуть, что в реальной практике меньшая доля больных, получающих варфарин, стойко имеет оптимальное значение МНО. Последнее позволяет предположить большую «практичность» апиксабана и ривароксабана, чем варфарина.

В заключение следует отметить, что ведение пациентов с ФП требует большого внимания

в отношении подбора адекватной антикоагулянтной терапии. Прежде всего необходим осознанный выбор лекарственного средства. Для пациента с клапанной ФП ситуация решается однозначно в пользу варфарина. Неклапанная ФП в настоящее время также очень часто требует назначения этого препарата. Если говорить об особых категориях пациентов, то профилактика ТЭО при ФП у больных после коронарной ангиопластики с помощью варфарина в составе тройной антитромботической терапии (два других компонента — АСК и клопидогрел) также, по всей видимости, представляется оптимальной с точки зрения эффективности и безопасности. Наконец, при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) приоритет варфарина неоспорим.

Удобство однократного применения, высокая прогнозируемость терапевтического действия, адекватное сочетание эффективности и безопасности, с одной стороны, сочетается у варфарина с жесткой необходимостью тщательного контроля МНО с **достижением целевого уровня показателя — с другой. Необходимо помнить, что у больных с ФП, очевидно, целесообразно проводить более тщательное клиническое обследование для прогнозирования индивидуальной терапевтической дозы варфарина и длительности ее подбора, а также возможности перевода больных на другие современные схемы лечения препаратами — альтернативами варфарину.**

Новые пероральные антикоагулянты, к которым относятся дабигатран, ривароксабан и апиксабан, характеризуются быстрым началом действия и имеют вполне предсказуемую фармакокинетику, благодаря чему могут назначаться в фиксированной дозе и не требуют рутинного контроля коагуляции.

Высокая доза дабигатрана (300 мг/сут) по эффективности превосходит варфарин и сравнима по частоте геморрагических осложнений, а более низкая доза (220 мг/сут) — по крайней мере не уступает варфарину в профилактике инсульта, имея при этом меньший риск кровотечений. В силу того, что сегодня дабигатран является по сути единственным препаратом, превосшедшим варфарин по профилактическому эффекту, он рассматривается как наиболее распространенная альтернатива варфарину в России.

#### Список литературы

1. 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 / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // Chest.— 2010.— Vol. 137.— P. 263–272.
2. Cost of an emerging epidemic an economic analysis of atrial fibrillation in the UK / S. Stewart, N. Murphy, A. Walker [et al.] // Heart.— 2004.— Vol. 90.— P. 286–292.
3. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF) // Circulation.— 2010.— Vol. 122 (Suppl. 21).— P. 2217–2218.
4. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose / M. Wadelius, L. Y. Chen, K. Downes [et al.] // Pharmacogenomics.— 2005.— Vol. 5 (4).— P. 262–270.

Определенная противоречивость результатов исследований с ривароксабаном не позволяет все-таки однозначно расставить приоритеты в отношениях этого антикоагулянта и варфарина. Есть свидетельства в пользу ривароксабана, который не уступает варфарину по эффективности действия, в то время как частота геморрагических осложнений выше у варфарина. Несколько **настораживают** результаты метаанализа по результатам имеющихся исследований использования оральных антикоагулянтов нового поколения у пациентов после острого коронарного синдрома: увеличение числа массивных кровотечений ассоциируются с ривароксабаном.

Вместе с тем все же следует признать, что абсолютно необходимы новые исследования, прежде всего безопасности новых пероральных антикоагулянтов для обоснованного утверждения их в качестве альтернативы антагонистам витамина К. Эти перспективные препараты недостаточно изучены для более широкого применения. Определенным недостатком является и отсутствие на настоящий момент действенных антидотов, а также стандартизированных тестов, которые точно измеряют концентрацию препарата в плазме и антикоагуляционный эффект. Кроме того, экономические факторы (достаточно высокая стоимость ксабанов и гатранов) с **большой вероятностью** предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться и в ближайшие годы.

У пациентов с промежуточным и высоким риском с ФП пероральные антикоагулянты имеют явные преимущества перед аспирином или аспирином/клопидогрелем. Антикоагулянтная терапия с помощью подобранных доз варфарина является наиболее доступной стратегией для предотвращения инсульта у больных с ФП. Внедрение нового поколения антикоагулянтов — безусловный шаг вперед, который позволит уже сейчас увеличить число пациентов, получающих адекватную профилактику ТЭО. К сожалению, в настоящее время нет данных о **сравнительной эффективности и безопасности** новых пероральных антикоагулянтов, что могло бы выделить преимущества той или иной группы данных препаратов.

Реальные перспективы многообещающего класса новых пероральных антикоагулянтов можно получить при условии накопления дополнительной доказательной информации.



5. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *Eur. Heart. J.*— 2010.— Vol. 31.— P. 2369–2429.
6. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation / W. M. Feinberg, E. S. Cornell, S. D. Nightingale [et al.] // *Stroke.*— 1997.— Vol. 28.— P. 1101–1106.
7. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax [et al.] // *Eur. Heart. J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 2803–2817.
8. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation / J. Friberg, P. Buch, H. Scharling [et al.] // *Epidemiology.*— 2003.— Vol. 14.— P. 666–672.
9. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study / S. Levy, M. Maarek, P. Coumel [et al.] // *The College of French Cardiologists Circulation.*— 1999.— Vol. 99.— P. 3028–3035.
10. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips [et al.] // *JAMA.*— 2001.— Vol. 285 (18).— P. 2370–2375.
11. Lifetime risk for development of atrial fibrillation the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. 1042–1046.
12. *Watson T.* Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited / T. Watson, E. Shantsila, G. Y. Lip // *Lancet.*— 2009.— Vol. 373.— P. 155–166.
13. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon [et al.] // *JAMA.*— 2001.— Vol. 285.— P. 2864–2870.
14. Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study / P. Petersen, G. Boysen, J. Godtfredsen [et al.] // *Lancet.*— 1989.— Vol. 1.— P. 175–179.
15. *McBride R.* Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results / **R. McBride, J. A. Cairns** // *Circulation.*— 1991.— Vol. 84.— P. 527–539.
16. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study / S. J. Connolly, A. Laupacis, M. Gent [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1991.— Vol. 18.— P. 349–355.
17. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke // *Lancet.*— 1993.— Vol. 342.— P. 1255–1262.
18. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol. 323.— P. 1505–1511.
19. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.*— 2002.— Vol. 324.— P. 71–86.
20. *Hart R. G.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 146.— P. 857–867.
21. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators / C. Morocutti, G. Amabile, F. Fattapposta [et al.] // *Stroke.*— 1997.— № 28.— P. 1015–1021.
22. *Pérez-Gómez F.* Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study / F. Pérez-Gómez, E. Alegria, J. Berjón // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— № 44 (8).— P. 1557–1566.
23. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Stroke.*— 2008.— Vol. 39.— P. 1901–1910.
24. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study // *Lancet.*— 1994.— Vol. 343.— P. 687–691.
25. Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): A Randomized Trial Comparing Antithrombotic Strategies for Patients With Heart Failure / J. G. F. Cleland, I. Findlay, S. Jafri [et al.] // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 148 (1).— P. 157–164.
26. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study / V. C. Fang, D. E. Singer, Y. Chang [et al.] // *Circulation.*— 2005.— Vol. 112.— P. 1687–1691.
27. The ACTIVE Writing Group 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 randomized controlled trial // *Lancet.*— 2006.— Vol. 367 (9526).— P. 1903–1912.
28. Plavix (clopidogrel). Summary of opinion. EMA/CHMP/740480/2010. Committee for medicinal products for human use (CHMP). 18 November 2010.— P. 1–2.
29. FFAACS (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane) Investigators. Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane; FFAACS) / **P. Lechat, H. Lardoux, A. Mallet** [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.*— 2001.— Vol. 12.— P. 245–252.
30. SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials / G. C. Flaker, M. Gruber,

- S. J. Connolly [et al.] // *Am Heart J.* — 2006.— Vol. 152 (5).— P. 967–973.
31. Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов / Е. Л. Артанова, Е. В. Салеева, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*— 2011.— № 7 (4).— С. 442–446.
  32. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation / U. I. Schwarz, M. D. Ritchie, Y. Bradford [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358 (10).— P. 999–1008.
  33. Yin T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives / T. Yin, T. Miyata // *Thromb. Res.*— 2006.— Vol. 102 (4).— P. 1345–1349.
  34. Аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О. В. Сироткина, А. С. Улитина, А. Е. Тараскина [и др.] // *Рос. кардиол. журн.*— 2004.— № 6.— С. 24–31.
  35. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response / K. M. Giacomini, C. M. Brett, R. B. Altman [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol. 81 (3).— P. 328–345.
  36. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort / M. Moridani, L. Fu, R. Selby [et al.] // *Clin. Biochem.*— 2006.— № 39 (6).— P. 606–612.
  37. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra-and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans / H. Takahashi, G. R. Wilkinson, E. A. Nutescu [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.*— 2006.— Vol. 16 (2).— P. 101–110.
  38. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions / A. M. Holbrook, J. A. Pereira, R. Labiris [et al.] // *Arch. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 165 (10).— P. 1095–1106.
  39. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy / L. Harrison, M. Johnston, M. P. Massicotte [et al.] // *Ann. Intern. Med.*— 1997.— Vol. 126.— P. 133–136.
  40. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation / K. R. Mahtani, C. J. Heneghan, D. Nunan [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*— 2012.— Iss. 12. Art. No.: CD008685. See more at: <http://summaries.cochrane.org/CD008685/the-optimal-warfarin-dose-for-patients-beginning-therapy#sthash.rQwgQJWm.dpuf>
  41. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg warfarin loading doses / M. A. Crowther, J. Ginsberg, C. Kearon [et al.] // *Arch. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 159.— P. 46–48.
  42. A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin / M. Pirmohamed, N. Eriksson, G. Burnside A. L. Jorgensen // *The N. Engl. J. of Med.*— 2013.— № 2.— P. 2294–2303.
  43. Hylek E. M. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin / E. M. Hylek, D. E. Singer // *Ann. Intern. Med.*— 1994.— Vol. 120.— P. 897–902.
  44. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.*— 2005.— № 4 (4) 1.— С. 1–42.
  45. Olsson S. B. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non – valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial / S. B. Olsson // *Lancet.*— 2003.— № 362.— P. 1691–1698.
  46. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial / G. W. Albers, H. C. Diener, L. Frison [et al.] // *JAMA.*— 2005.— Vol. 293.— P. 690–698.
  47. Uchino K. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events / K. Uchino, A. V. Hernandez // *Arch. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 172 (5).— P. 397–402.
  48. Gage B. F. Can we rely on RE-LY? / B. F. Gage // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 1200–1202.
  49. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update of Dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation (American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L. S. Wann, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen [et al.] // *Circulation.*— 2011.— Vol. 123.— P. 1144–1150.
  50. Southworth M. R. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding / M. R. Southworth, M. E. Reichman, E. F. Unger // *The N. Engl. J. of Med.*— 2013.— № 4.— P. 1272–1273.
  51. Apixaban in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, J. Eikelboom, C. Joyner [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364 (9).— P. 806–817.
  52. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial / J. D. Easton, R. D. Lopes, M. C. Bahit [et al.] // *The Lancet Neurology.*— 2012.— Vol. 11 (6).— P. 503–511.
  53. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 883–891.

## АНТИАГРЕГАНТНА Й АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ ІЗ НЕКЛАПАННОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

К. Л. ДОЛГОВА, І. М. СОКОЛОВ, Ю. Г. ШВАРЦ

**Подано дані літератури про актуальність проблеми тромбоемболічних ускладнень при неклапанній фібриляції передсердь, про особливості антикоагулянтної терапії при цій патології й труднощі, які виникають при виборі препарату для профілактики тромбоемболічних ускладнень.**

*Ключові слова: фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення, антикоагулянтна терапія, варфарин, апіксабан, ривароксабан, дабігатран.*

**ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS  
WITH NON-VALVE ATRIAL FIBRILLATION**

E. L. DOLGOVA, I. M. SOKOLOV, Yu. G. SCHWARTZ

**The literature data on significance of the problem of thromboembolic complications in patients with non-valve atrial fibrillation, about the features of anticoagulation therapy in this pathology and difficulties occurring at choice of medication for prevention of thromboembolic complications are presented.**

*Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, anticoagulant therapy, warfarin, apixaban, rivaroxaban, dabigatran.*

Поступила 11.02.2014