

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

Проф. С. Г. КАНОРСКИЙ

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация*

Представлены новые данные о сравнительной эффективности и безопасности лечения оральными антикоагулянтами варфарином, дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном с целью профилактики тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий. Обсуждаются особенности антикоагулянтной терапии в старческом возрасте, при ишемической болезни сердца, хронической болезни почек.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, оральные антикоагулянты.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин инсульта у пожилых людей [1]. Ее распространенность составляет 4,5 млн человек в странах Европейского союза и более 3 млн человек в США с прогнозируемым увеличением количества американцев с ФП до 7,6 млн человек к 2050 г. [2]. Частота выявления ФП увеличивается с возрастом, поэтому в связи с постарением населения острота проблемы кардиоэмболического инсульта неуклонно возрастает.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА

Известно, что риск инсульта и системной тромбоэмболии при пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП существенно не различается, большее влияние на него оказывают другие клинические факторы. Согласно системе расчета риска инсульта CHADS₂ больным с ФП присваивается по 1 баллу при наличии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста старше 75 лет и сахарного диабета, а также 2 балла — при инсульте или транзиторной ишемической атаке в анамнезе. Каждый дополнительный балл шкалы CHADS₂ сопровождается ежегодным увеличением частоты инсульта примерно на 2,0% (от 1,9% при 0 баллов до 18,2% при 6 баллах) [3]. Изменения, связанные с детализацией оценки риска у пациентов с низким числом баллов, включены в 2010 году в рекомендации Европейского общества кардиологов по ФП [4] в виде системы CHA₂DS₂-Vasc. Имея сходство с CHADS₂, новая система оценивает в 2 балла возраст больного с ФП старше 75 лет и дополнительно дает по 1 баллу за возраст 65–74 лет, сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, крупные бляшки в аорте) и женский пол. В рекомендациях Европейского общества кардиологов предполагается применение CHADS₂ в первую

очередь, а CHA₂DS₂-Vasc — для уточнения вероятности инсульта при низком его риске (0–1 балл по CHADS₂) [4].

РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ

Эффективность антитромботической терапии для профилактики ишемического инсульта должна быть сбалансирована с риском больших кровотечений, особенно внутримозговых, нередко приводящих к смерти. Риск кровотечения зависит от свойств конкретных антитромботических препаратов и различных характеристик пациентов. Геморрагический риск возрастает с увеличением антитромботической интенсивности терапии, последовательно увеличиваясь от 1) ацетилсалициловой кислоты (75–325 мг/сут) или клопидогрела (75 мг/сут) в монотерапии, далее 2) комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, затем 3) дабигатрана 110 мг два раза в день к 4) дабигатрану 150 мг два раза в день, ривароксабану и антагонистам витамина К. Терапия апиксабаном ассоциируется с более низким риском кровотечения по сравнению с антагонистами витамина К. Для последних риск геморрагии зависит от величины международного нормализованного отношения (МНО) в ходе лечения, качества мониторинга, длительности лечения (высокий риск в течение первых нескольких недель), а также стабильности пищевого поведения и приема препаратов, которые могут изменить активность терапии. Риск кровотечения, вероятно, выше в общеклинической практике, чем в строго контролируемых клинических исследованиях.

Рекомендации Европейского общества кардиологов по ФП 2010 г. [4] включают систему расчета риска кровотечения HAS-BLED [5]. Больным присваивается по 1 баллу за наличие артериальной гипертензии, инсульта или кровотечения в анамнезе, лабильного МНО, пожилого возраста (старше 65 лет), нарушения функции печени или

почек, применение препаратов, которые способствуют кровотечению, или злоупотребление алкоголем. Риск кровотечения может варьировать от 1% (0–1 балл) до 12,5% (5 баллов).

Многие из факторов, определяющих риск развития инсульта у больных с ФП, одновременно предсказывают риск кровотечения, но первое осложнение обычно тяжелее второго. Около 70% инсультов, связанных с ФП, приводят к смертельному исходу либо к стойкому серьезному неврологическому дефициту, в то время как кровотечения реже приводят к смерти и с меньшей вероятностью оставляют стойкие последствия у оставшихся в живых. Только при низком риске инсульта в сочетании с высоким риском кровотечения (например, у молодых пациентов с ФП без других факторов риска инсульта, но с высоким риском большого кровотечения из-за злокачественного новообразования, кровотечения в анамнезе, высокого риска травматизма) соотношение риск/польза не в пользу проведения антитромботической терапии. Кроме того, предпочтения пациента с ФП имеют большое значение в принятии решения о выборе способа терапии с целью профилактики тромбоэмболии.

ВАРФАРИН И НОВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Полезность применения ацетилсалициловой кислоты в предупреждении тромбоэмболий у больных с ФП вызывает сомнения [6]. Напротив, варфарин признается высокоэффективным препаратом для профилактики инсульта у пациентов с ФП, снижающим риск этого осложнения на 68%, а общую смертность — на 26% [7]. Однако более половины больных, которым показан варфарин, никогда его не принимали, еще около половины пациентов, получавших этот антикоагулянт, отказались от него, а у продолжающих лечение примерно лишь в половине случаев МНО находится в терапевтическом диапазоне. Следовательно, только незначительное меньшинство пациентов с ФП адекватно лечится варфарином. Степень увеличения МНО выбранной дозой варфарина непредсказуема из-за многочисленных факторов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Определение МНО, нередко с коррекцией дозы варфарина, требуется по крайней мере ежемесячно, чтобы с большей вероятностью поддерживать этот показатель в целевом диапазоне 2,0–3,0. Даже при тщательном контроле в хорошо организованных исследованиях терапевтический диапазон МНО выявляется примерно в 65% случаев, и у пациентов с ФП частота кровотечений составляет около 3,0% в год [8]. Несколько новых оральных антикоагулянтов были созданы, чтобы избежать некоторых проблем, связанных с применением варфарина. Дабигатран (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), ривароксабан (Xarelto, Bayer) и апиксабан (Eliquis, Pfizer / Bristol-Myers Squibb) оценивались в крупных клинических

исследованиях и были признаны безопасными и эффективными [9–11].

Они оказывают антикоагулянтный эффект, обратимо ингибируя тромбин (дабигатран) или фактор Ха (ривароксабан и апиксабан). Максимальные уровни концентрации в крови и антикоагулянтный эффект этих препаратов наблюдаются вскоре после приема внутрь. После отмены этих антикоагулянтов их действие быстро ослабевает. Рекомендуемые дозы мало варьируют у отдельных больных, мониторинга антикоагулянтного эффекта не требуется. Уменьшение дозы показано пациентам со сниженной функцией почек, пожилого возраста или при низком индексе массы тела. Все новые оральные антикоагулянты имеют 2 недостатка: лабораторный контроль их антикоагулянтного эффекта является сложной задачей, средства быстрого устранения их действия еще недоступны.

Эффективность и безопасность дабигатрана признана в США, Канаде и Европе при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП и трепетанием предсердий. В исследовании RE-LY [9] 18 113 пациентов с ФП (средний балл CHADS₂ — 2,1) были рандомизированы в группы дабигатрана (110 мг или 150 мг два раза в день двойным слепым методом) или варфарина (целевой уровень МНО — 2,0–3,0), применявшихся открытым способом в среднем 2,0 года. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% в год при лечении варфарином, 1,53% в год — дабигатраном 110 мг (относительный риск против варфарина 0,91; $p = 0,34$) и 1,11% в год — дабигатраном 150 мг (относительный риск против варфарина 0,66; $p < 0,001$). Частота больших кровотечений составляла 3,36% в год в группе варфарина, 2,71% — дабигатрана 110 мг (относительный риск против варфарина 0,8; $p = 0,003$) и 3,11% — дабигатрана 150 мг (относительный риск против варфарина 0,93; $p = 0,31$). Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, эмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или большого кровотечения оказалась 7,64% в год при лечении варфарином, 7,09% в год — дабигатраном 110 мг (относительный риск против варфарина 0,92; $p = 0,10$) и 6,91% в год — дабигатраном 150 мг (относительный риск против варфарина 0,91; $p = 0,04$). У пациентов, получавших дабигатран, регистрировалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта, в два раза повышалась вероятность диспепсии.

Ривароксабан одобрен в США, Канаде и Европе для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у больных с ФП / трепетанием предсердий. В двойном слепом исследовании ROCKET-AF [10] 14 264 пациентов с ФП (средний балл CHADS₂ — 3,5) рандомизировали для приема ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарина (МНО — 2,0–3,0), контролируя результаты терапии в среднем

1,9 года. Основным показателем эффективности (инсульт плюс системная тромбоэмболия) составлял 2,2% в год у лечившихся варфарином и 1,7% в год — ривароксабаном (относительный риск против варфарина 0,79; $p = 0,015$). Частота больших кровотечений была 3,4% в год в группе варфарина против 3,6% в группе ривароксабана (относительный риск 1,04; $p = 0,58$). Отмечалось значительно меньше внутричерепных, но больше желудочно-кишечных кровотечений при терапии ривароксабаном. Частота инфаркта миокарда оказалась 1,12% в год при приеме варфарина против 0,91% в год — ривароксабана (относительный риск 0,81; $p = 0,121$). Общего клинического превосходства перед варфарином по сумме всех неблагоприятных исходов, как и дабигатран в дозе 110 мг в RE-LY, новый антикоагулянт не получил. Носовые кровотечения и гематурия значительно чаще встречались у лечившихся ривароксабаном.

Апиксабан еще не рекомендован для профилактики инсульта при ФП. В двойном слепом исследовании ARISTOTLE [11] 18 201 пациент с ФП (средний балл CHADS₂ — 2,1) был рандомизирован для приема апиксабана по 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день у больных 80 лет и старше, с весом 60 кг и менее, креатинином плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина (МНО — 2,0–3,0) в среднем в течение 1,8 года. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 1,60% в год в группе варфарина против 1,27% в год — апиксабана (относительный риск 0,79; $p = 0,01$). Частота больших кровотечений была 3,09% в год при лечении варфарином против 2,13% — апиксабаном (относительный риск 0,69; $p < 0,001$) со статистически значимым снижением внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений. Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, больших кровотечений и смертности от любой причины оказалась 4,11% в год при лечении варфарином против 3,17% в год — апиксабаном (относительный риск 0,85; $p < 0,001$), а общая смертность 3,94% против 3,52% (относительный риск 0,89; $p = 0,047$) соответственно. Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год — апиксабан (относительный риск 0,88; $p = 0,37$). Никакой побочный эффект не встречался чаще у больных, принимавших апиксабан.

В двойном слепом исследовании AVERROES [12] 5599 пациентов с ФП (средний балл CHADS₂ — 2,0), которым по разным причинам не мог быть назначен варфарин, были рандомизированы для лечения апиксабаном по 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день у отдельных пациентов) или ацетилсалициловой кислотой (81–325 мг/сут) в среднем в течение 1,1 года. Исследование было прекращено досрочно из-за явных различий результатов терапии. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 3,7% в год у получавших

ацетилсалициловую кислоту против 1,6% в год — апиксабан (относительный риск 0,45; $p < 0,001$). Частота больших кровотечений была 1,2% в год при приеме ацетилсалициловой кислоты и 1,4% — апиксабана (относительный риск 1,13; $p = 0,57$) без существенных различий частоты случаев внутричерепных, а также желудочно-кишечных кровотечений.

Сравнение еще одного ингибитора фактора Ха эдоксабана с варфарином проводится в настоящее время в рандомизированном исследовании III фазы ENGAGE AF — TIMI 48 с участием более 20 000 больных с ФП.

Таким образом, апиксабан, дабигатран в дозе 150 мг и ривароксабан эффективнее варфарина предупреждают инсульт и системную тромбоэмболию у больных с ФП. Апиксабан и дабигатран в дозе 110 мг вызывают меньше кровотечений, чем варфарин, а дабигатран в дозе 150 мг или ривароксабан — не больше, чем варфарин. Любой из новых антикоагулянтов существенно реже вызывает внутричерепные кровотечения по сравнению с варфарином.

ПАЦИЕНТЫ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Возраст старше 75 лет — фактор риска ишемического инсульта и большого кровотечения. В исследовании RE-LY эффективность дабигатрана в дозе 150 мг у больных в возрасте 75 лет и старше, а также младше 75 лет существенно не различалась, но новый антикоагулянт вызывал больше кровотечений в старшей возрастной группе [13]. Поэтому пациентам старше 75 лет целесообразно назначать дабигатран в дозе 110 мг. Ривароксабан и апиксабан демонстрировали сходную способность предупреждать тромбоэмболию и вызывать большие кровотечения у пациентов 75 лет и старше, а также младше 75 лет [10, 11]. Однако представляется разумным снижать дозу любого из новых антикоагулянтов, особенно дабигатрана, у больных в возрасте более 75 лет и, конечно, старше 80 лет.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Известно, что лечение варфарином (МНО 1,5 и более) с целью первичной профилактики коронарных осложнений столь же эффективно, как применение ацетилсалициловой кислоты [14]. При вторичной профилактике после перенесенного инфаркта миокарда монотерапия варфарином (МНО 2,8–4,8) предотвращает коронарные события, как и ацетилсалициловая кислота. Показано преимущество комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом в первый год после острого коронарного синдрома (с проведением чрескожного коронарного вмешательства или без него) по сравнению с варфарином в монотерапии или его комбинацией с ацетилсалициловой кислотой [14].

Отсутствуют специальные рандомизированные контролируемые исследования антитромботического лечения пациентов с ФП, которые

также страдают ишемической болезнью сердца (ИБС). У пациентов, которым одновременно показаны оральные антикоагулянты для профилактики инсульта и антитромбоцитарная терапия для профилактики коронарных осложнений, так называемая «тройная терапия» (оральный антикоагулянт, ацетилсалициловая кислота и производное тиенопиридина), новые оральные антикоагулянты не сравнивались с плацебо или ацетилсалициловой кислотой при стабильной ИБС, острых коронарных синдромах или чрескожном коронарном вмешательстве. Между тем в исследованиях, сравнивавших новые оральные антикоагулянты с варфарином у больных с ФП, частота коронарных осложнений в подгруппах пациентов, страдавших ИБС, существенно не различалась.

Применение дабигатрана в исследовании RE-LY сопровождалось тенденцией к повышению частоты инфаркта миокарда в сравнении с лечением варфарином (относительный риск 1,27; $p = 0,12$) [15], однако общая смертность при приеме нового антикоагулянта снижалась [16]. У пациентов с ИБС / инфарктом миокарда в анамнезе дабигатран не увеличивал суммарную частоту инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, остановки сердца и кардиальной смерти по сравнению с варфарином (относительный риск 0,98; $p = 0,77$), снижал частоту инсульта или системной эмболии (относительный риск 0,88; $p = 0,03$). В исследовании ROCKET-AF [10] отмечалась тенденция к уменьшению частоты инфаркта миокарда при приеме ривароксабана, а в проекте ARISTOTLE [11] — апиксабана. Имеющиеся сведения не предполагают сокращения мероприятий по профилактике инсульта у пациентов с ФП, получающих лечение ИБС, а также не подтверждают опасений о большем риске коронарных осложнений в случае применения новых оральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином.

В трех рандомизированных исследованиях II фазы с целью поиска оптимальной дозы нового антикоагулянта в составе тройной терапии против комбинации ацетилсалициловая кислота / клопидогрел [17–19] наблюдалось значительное увеличение частоты кровотечений при «тройной терапии». При этом существенных различий риска основных ишемических коронарных осложнений не наблюдалось. Пациенты с ИБС в этих исследованиях были моложе, чем участники современных исследований лечения ФП, сравнивавших новые оральные антикоагулянты с варфарином, и не имели явных показаний для терапии антикоагулянтами. Исследование III фазы ATLAS ACS 2 — TIMI 51 с применением ривароксабана в составе «тройной терапии» против комбинации ацетилсалициловая кислота плюс клопидогрел [20] выявило статистически значимое снижение первичной конечной точки (суммарное количество сердечно-сосудистых смертей, инфарктов миокарда и инсультов), но и значительное увеличение частоты кровотечений в группе нового антикоагулянта.

Аналогичное исследование III фазы APPRAISE-2, в котором использовался апиксабан [21], было прекращено досрочно из-за высокой частоты больших кровотечений. Риск кровотечения закономерно должен повышаться при добавлении любого нового орального антикоагулянта к двойной антитромбоцитарной терапии, подобно тому, как это наблюдается в случае применения варфарина в составе «тройной терапии».

По-видимому, у пациентов с ФП / трепетанием предсердий на фоне стабильной ИБС антитромботическая терапия должна выбираться с учетом риска инсульта (ацетилсалициловая кислота для большинства пациентов с 0 баллов по CHADS₂ и оральные антикоагулянты для большинства больных с 1 и более баллами по CHADS₂). Больные с ФП / трепетанием предсердий, которые перенесли острый коронарный синдром и/или подверглись чрескожному коронарному вмешательству, должны получать антитромботическое лечение, которое выбирается на основе сбалансированной оценки риска инсульта, рецидива коронарных осложнений, а также кровотечения, связанного с применением комбинированной антитромботической терапии, которая у пациентов с высоким риском инсульта может включать ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и оральные антикоагулянты.

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФП И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Хроническая болезнь почек (ХБП) часто встречается у пациентов с ФП [22] и может влиять на метаболизм лекарственных препаратов [23], частоту кровотечений [24] и инсультов [25]. Поэтому выбор безопасной и эффективной терапии ФП требует точной оценки функции почек.

Результаты рандомизированных исследований профилактики инсульта / системной тромбоэмболии поддерживают применение оральных антикоагулянтов у больных со скоростью клубочковой фильтрации не менее 30 мл/мин/1,73 м². В клинические исследования антитромбоцитарных средств и оральных антикоагулянтов у больных с ФП не включали больных с тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²), поэтому результаты лечения таких пациентов недоступны.

Ретроспективный анализ 46 когортных исследований ($n = 41\,425$) у пациентов не обязательно с ФП, которым проводили гемодиализ, обнаружил повышение смертности в результате терапии варфарином (относительный риск 1,27), клопидогрелом (относительный риск 1,24) и ацетилсалициловой кислотой (относительный риск 1,06) [26].

У пациентов с ФП, получающих оральные антикоагулянты, следует по крайней мере ежегодно определять уровень креатинина и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации. При ХБП и скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м² антитромботическая терапия проводится в соответствии

с оценкой риска инсульта по CHADS₂ согласно рекомендациям для больных с ФП и нормальной функцией почек. При скорости клубочковой фильтрации 15–30 мл/мин/1,73 м² в отсутствие проведения диализа антитромботическая терапия проводится по тем же принципам, но предпочтительным препаратом является варфарин в связи с отсутствием данных в отношении новых антикоагулянтов у пациентов с ХБП. Целесообразно рассмотреть возможность снижения дозы выбранного препарата. При ФП у больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м² и проведении гемодиализа не рекомендуются оральные антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота для профилактики инсульта [27].

ОГРАНИЧЕНИЕ ЭФФЕКТА НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В настоящее время нет специальных препаратов, блокирующих эффект новых оральных антикоагулянтов. В случае передозировки рекомендуется быстро принять сорбент, который свяжет препарат в желудке. Гемодиализ рекомендуется для удаления из крови дабигатрана, но не других оральных антикоагулянтов, которые более активно связываются с белками плазмы. Рекомендуются факторы свертывания крови, такие как концентраты протромбинового комплекса или активированного фактора VII в случае неконтролируемого кровотечения при лечении всеми новыми оральными антикоагулянтами [28].

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА ПЕРОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

Конкурентная борьба между оральными антикоагулянтами динамично разворачивается под пристальным вниманием специалистов. Выводы на основании косвенных сравнений новых

препаратов между собой [29] могут оказаться ошибочными, поскольку существуют значительные различия между проведенными исследованиями. В то же время прямые сравнения новых оральных антикоагулянтов в крупных рандомизированных исследованиях не планируются. Поэтому следует принять во внимание заключение о том, что каждый из трех новых антикоагулянтов значительно эффективнее варфарина при любом риске тромбоэмболии у больных с ФП, но их превосходство особенно заметно при более высоком количестве баллов CHA₂DS₂-Vasc [29]. Все новые оральные антикоагулянты вызывают меньше внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином.

Вероятными кандидатами для лечения дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном являются пациенты, не желающие принимать варфарин, новые больные, не получающие оральных антикоагулянтов, а также лица с лабильным МНО на фоне лечения варфарином. Пациенты со стабильным МНО при терапии варфарином могут быть переведены на один из новых препаратов, но это не может быть основной целью в настоящее время. Самостоятельное определение МНО в домашних условиях самими больными, быстро набирающее популярность в Европе и США, является эффективным способом поддержания степени гипокоегуляции крови в терапевтическом диапазоне и должно привести к лучшим результатам лечения варфарином.

При выборе между доступными в настоящее время дабигатраном и ривароксабаном следует учитывать некоторые ограничения первого (проблемы применения при тяжелой ХБП, необходимость снижения дозы в старческом возрасте) и определенное удобство второго (прием один раз в сутки).

Литература

1. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation / V. Fuster, L. E. Rydén, D. S. Cannom et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2011.— Vol. 57.— P. e101–e198.
2. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin, K. L. Schulman // *Am. J. Cardiol.*— 2009.— Vol. 104.— P. 1534–1539.
3. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin / B. F. Gage, C. van Walraven, L. Pearce et al. // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. 2287–2292.
4. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip et al. // *Eur. Heart J.* — 2010.— Vol. 31.— P. 2369–2429.
5. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D. A. Lane, R. Nieuwlaat et al. // *Chest.*— 2010.— Vol. 138.— P. 1093–1100.
6. Aspirin in stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation and stable vascular disease. An era of new anticoagulants / M. K. Turagam, P. Velagapudi, M. A. Leal, A. G. Kocheril // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*— 2012.— Vol. 10.— P. 433–439.
7. 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.
8. New antithrombotic agents insights from clinical trials / J. S. Paikin, J. Eikelboom, J. A. Cairns, J. Hirsh // *Nat. Rev. Cardiol.*— 2010.— Vol. 7.— P. 498–509.

9. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 1139–1151.
10. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 883–891.
11. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. V. McMurray et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 981–993.
12. Apixaban in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, J. Eikelboom, C. Joyner et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— Vol. 364.— P. 806–817.
13. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial / J. W. Eikelboom, L. Wallentin, S. J. Connolly et al. // *Circulation.*— 2011.— Vol. 123.— P. 2363–2372.
14. The primary and secondary prevention of coronary artery disease / R. C. Becker, T. W. Meade, P. B. Berger et al. // *Chest.*— 2008.— Vol. 133.— P. 776S–814S.
15. Myocardial ischemic events with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin / S. H. Hohnloser, J. Oldegren, S. Yang et al. // *Circulation.*— 2012.— Vol. 125.— P. 669–676.
16. *Uchino K., Hernandez A. V.* Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 172.— P. 397–402.
17. 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 / J. H. Alexander, R. C. Becker, D. L. Bhatt et al. // *Circulation.*— 2009.— Vol. 119.— P. 2877–2885.
18. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial / J. L. Mega, E. Braunwald, S. Mohanavelu et al. // *Lancet.*— 2009.— Vol. 374.— P. 29–38.
19. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial / J. Oldgren, A. Budaj, C. B. Granger et al. // *Eur. Heart J.*— 2011.— Vol. 32.— P. 2781–2789.
20. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome / J. L. Mega, E. Braunwald, S. D. Wiviott et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2012.— Vol. 366.— P. 9–19.
21. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome / J. H. Alexander, R. D. Lopes, J. S. Kilaru et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 699–708.
22. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study / U. Baber, V. J. Howard, J. L. Halperin et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*— 2011.— Vol. 4.— P. 26–32.
23. *Harder S.* Renal profiles of anticoagulants // *J. Clin. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 52.— P. 964–975.
24. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal / Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs / Alcohol Concomitantly) score / G. Y. Lip, L. Frison, J. L. Halperin, D. A. Lane // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2011.— Vol. 57.— P. 173–180.
25. Chronic kidney disease and CHADS (2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation / K. Nakagawa, T. Hirai, S. Takashima et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2011.— Vol. 107.— P. 912–916.
26. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients / K. E. Chan, J. M. Lazarus, R. Thadhani, R. M. Hakim // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2009.— Vol. 20.— P. 872–881.
27. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control / A. C. Skanes, J. S. Healey, J. A. Cairns et al. // *Can. J. Cardiol.*— 2012.— Vol. 28.— P. 125–136.
28. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper / R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2012.— Vol. 59.— P. 1413–1425.
29. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a «real world» atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study / A. Banerjee, D. A. Lane, C. Torp-Pedersen et al. // *Thromb. Haemost.*— 2012.— Vol. 107.— P. 584–589.

ЗАПОБІГАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЯМ У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: ПРОБЛЕМА ВИБОРУ ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТУ

С. Г. КАНОРСКИЙ

Представлено нові дані щодо порівняльної ефективності та безпечності лікування оральними антикоагулянтами варфарином, дабігатраном, ривароксабаном і апіксабаном з метою профілактики тромбоемболій у хворих із фібриляцією передсердь. Обговорюються особливості антикоагулянтної терапії у старечому віці, за ішемічної хвороби серця, хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: фібриляція передсердь, інсульт, оральні антикоагулянти.

**THROMBOEMBOLISM PREVENTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION:
PROBLEMS OF ORAL ANTICOAGULANT CHOICE**

S. G. KANORSKY

New data about comparative efficacy and safety of treatment with oral anticoagulants (Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) with the purpose of thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation are presented. The peculiarities of anticoagulant therapy in an old age, at coronary artery disease, chronic kidney disease are discussed.

Key words: atrial fibrillation, stroke, oral anticoagulants.

Поступила 20.07.2012