

УДК 616.12-008.313.2:616-035

В.А. СКИБЧИК, д. мед. н., професор

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

## Алгоритм вибору нового перорального антикоагулянта у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь

### Резюме

У статті обговорюються сучасні підходи до антитромботичної терапії при фібриляції передсердь (ФП). Розглянуто місце у цій стратегії нових пероральних антикоагулянтів (НОАК), антагоністів вітаміну К та антиагрегантів. Визначено алгоритм вибору НОАК у пацієнтів з ФП на основі даних доказової медицини (ключових досліджень RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, AVERROES).

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення, нові пероральні антикоагулянти, антагоністи вітаміну К, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель

*«Будь задоволений тим, що є, однак прагни до кращого»  
Ісократ (V–IV ст. до н.е.)*

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеною патологією серед хронічних порушень серцевого ритму. За оцінками експертів, на ФП хворіє більше 6 млн європейців та 5,8 млн американців. Ризик розвитку ФП протягом життя становить приблизно 25% у осіб віком понад 49 років [4]. Реальні цифри, ймовірно, є ще вищими, оскільки ФП часто діагностується із запізненням. Виділяють так звану «тиху фібриляцію»: пацієнти мають захворювання, але про нього не знають. Найбільшою медичною пересторогою щодо осіб з ФП є у 5 разів вищий ризик розвитку інсульту, ніж у осіб без неї [20]. За даними Фремінгемського дослідження дана патологія є причиною розвитку інсультів у 15% пацієнтів всіх вікових груп та у 30% – старших за 80 років [21]. При цьому інсульт, зумовлений ФП, має більш тяжкий перебіг, зокрема смертність протягом 30 днів становить 24%, а протягом року – 50%, якщо пацієнт не отримує адекватної антитромботичної терапії [1]. Ось чому світова медична спільнота надає особливого значення проблемі профілактики тромбоемболічних ускладнень при ФП.

### Варфарин і ацетилсаліцилова кислота (АСК)

Вже понад 60 років ацетилсаліцилова кислота (АСК) та антагоністи вітаміну К (АВК), насамперед варфарин, залишалися в арсеналі лікарських засобів основними препаратами, які використовувалися для зниження ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП, а також з метою профілактики венозних і артеріальних тромбоемболій. Згідно з даними проведених клінічних досліджень застосування АВК порівняно з плацебо або за

відсутності лікування призводить до значного зниження ризику розвитку інсульту (64%) та смертності (26%) [13]. На відміну від АВК, використання АСК спричиняє зниження ризику інсульту лише на 19–22%, при цьому ризик розвитку внутрішньочерепних кровотеч подібний до застосування варфарину, особливо у пацієнтів похилого віку [13]. Зокрема, у пацієнтів віком понад 75 років АСК не перевищувала за своєю ефективністю варфарин щодо зниження рецидиву інсульту та тяжкості його клінічних проявів. Крім того, згідно з результатами дослідження ACTIVE (гілка W) варфарин більш ефективний, ніж комбіноване використання клопідогрелю в дозі 75 мг на добу і АСК 75–100 мг на добу, за здатністю знижувати ризик інсульту, системних емболій, судинної смерті з однаковою частотою кровотеч в обох групах [7]. Хоча у дослідженні ACTIVE (гілка A) поєднання АСК з клопідогрелем виявилось більш ефективним, ніж монотерапія АСК, проте застосування цієї комбінації зумовлювало збільшення ризику великих кровотеч [5]. Таким чином, на теперішній час роль антиагрегантів (АСК, клопідогрель) у профілактиці тромбоемболічних ускладнень незначна. В оновлених настановах Європейського товариства кардіологів (ESC) (2012) зазначено, що лікар має право призначати їх лише у випадку категоричної відмови пацієнта від прийому антикоагулянтів.

АВК мають значні переваги перед АСК щодо профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, але застосування їх спричиняє цілий ряд труднощів і обмежень. Згідно з сучасними стандартами оптимальне міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) для профілактики інсульту при ФП на фоні лікування АВК становить від 2,0 до 3,0 [2]. Значення МНВ у цільовому терапевтичному діапазоні досягається у 60–65% пацієнтів, які беруть участь у контрольованих клінічних

дослідженнях. У реальній клінічній практиці відсоток успішного контролю ще нижчий. У більшості хворих з ФП, яким призначено АВК (варфарин), рівень МНВ нестабільний, часто змінюється в бік підвищення або навпаки – знижується. Наслідком цього є різке погіршення профілактичної ефективності лікарського засобу – ЛЗ (при МНС <2,0) або збільшення ризику геморагічних ускладнень (при МНС >3,0). Тобто АВК мають вузький терапевтичний діапазон, що вимагає проводити частий моніторинг МНВ. Супутні захворювання (зниження функції печінки, нирок, онкологічна патологія, діарея і мальабсорбція), непередбачуваний вплив їжі і окремих ЛЗ, ранній протромботичний ефект після початку терапії та генетичні фактори (поліморфізми CYP2C9 і VKORC1) також можуть суттєво впливати на ефективність АВК. До того ж, в окремих лікарських установах в процесі підбору дози АВК нерідко виникають технічні незручності (відсутність спеціалістів, лабораторного устаткування). Часом самі пацієнти не здатні ефективно контролювати МНВ та підбір дози АВК через похилий вік і порушення когнітивних функцій. Отже, для варфарину та інших препаратів даної групи притаманні недоліки, які зменшують прихильність пацієнтів до лікування:

- повільний початок і кінець дії, що утруднює ведення пацієнтів високого ризику (наприклад, під час підготовки до операції);
- відносно обмежений терапевтичний діапазон (МНВ 2,0–3,0);
- ранній протромботичний ефект на початку терапії;
- непередбачуваний антикоагулянтний ефект через взаємодію з їжею і окремими лікарськими засобами;
- генетичні фактори (поліморфізми CYP2C9 і VKORC1);
- потреба частого моніторингу і корекції дози для досягнення оптимального МНВ, що знижує зручність лікування та підвищує його вартість;
- ризик кровотеч.

Тому щонайменше половина пацієнтів, які можуть отримати потенційну користь від варфарину, не розпочинають терапію або невдовзі переривають її [9]. Відповідно, лише незначна кількість їх приймають ЛЗ в адекватних дозах. Саме тому вищезгадані обмеження у використанні АВК та АСК стимулювали розвиток синтезу нових пероральних антикоагулянтів.

## Нові пероральні антикоагулянти

В останні роки у сучасній кардіології лідерські позиції в лікуванні пацієнтів з ФП зайняли нові пероральні антикоагулянти (НОАК), дія яких має різні точки прикладання в коагуляційному каскаді: прямі інгібітори тромбіну (гатрани) та прямі інгібітори фактора Ха (ксабани). Згідно з оновленими рекомендаціями ESC (2012) [3] чітко визначено ЛЗ для профілактики кардіоемболічного інсульту: НОАК, серед яких дабігатран, ривароксабан та апіксабан. Всі три перераховані препарати доступні для клінічного використання в Україні. Ще один інноваційний НОАК едоксабан розпочав використовуватись у країнах Європи і США. Механізми дії і властивості цих препаратів відрізняються від АСК та АВК більш швидким і більш сильним ефектом. Проте головна перевага НОАК перед АВК полягає в тому, що перші не потребують постійного моніторингу параметрів коагулограми (МНВ), значно менше взаємодіють з їжею та іншими лікарськими засобами, не викликають таких побічних ефектів, як імунна тромбоцитопенія та некроз шкіри (табл. 1). Недоліком НОАК

порівняно з варфарином є висока вартість, хоча зниження числа ускладнень та госпіталізацій вказують на віддалені економічні переваги їх застосування у пацієнтів з ФП високого ризику [12].

**Таблиця 1. Переваги та недоліки нових пероральних антикоагулянтів**

Переваги	Недоліки
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фіксовані щоденні дози</li> <li>• Швидкий початок (близько 2 годин) і припинення дії</li> <li>• Не потрібно монітування показників коагулограми</li> <li>• Мінімальна взаємодія з іншими препаратами та їжею</li> <li>• Незначна кількість побічних ефектів (в тому числі імунної тромбоцитопенії та некрозу шкіри)</li> <li>• Передбачуваний результат</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більша вартість</li> <li>• Потрібен контроль рівня креатиніну і гемоглобіну</li> <li>• Не мають специфічного антитоду</li> </ul>

У нещодавно опублікованому мета-аналізі 48 рандомізованих досліджень з ефективності і безпеки використання варфарину і НОАК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан), що включав 71 683 пацієнта (із них 42 411 – отримували НОАК, а 29 272 – АВК), було продемонстровано, що при призначенні низьких доз НОАК загальний ризик інсульту та тромбоемболічних подій знижувався подібно до прийому варфарину (відносний ризик (ВР) 1,03; 95% ДІ 0,84–1,27;  $p=0,74$ ), проте частота геморагічних ускладнень була достовірно нижчою (ВР 0,65; 95% ДІ 0,43–1,0;  $p=0,05$ ) [18].

Результати великих рандомізованих клінічних досліджень RE-LY (2009) (дабігатран) [8], ROCKET-AF (2011) (ривароксабан) [16], ARISTOTLE (2011) (апіксабан) [11] показали, що НОАК мають однакову або вищу ефективність, ніж АВК (варфарин), у хворих з ФП неклапанного генезу (табл. 2) і одночасно – значно кращий профіль безпеки. Лікування будь-яким НОАК супроводжувалося вираженим зниженням частоти внутрішньочерепних кровотеч порівняно з варфарином. До того ж, дані препарати (дабігатран, ривароксабан, апіксабан) зручні у застосуванні, їх прийом не потребує частого лабораторного контролю і корекції доз. Нові антикоагулянти також істотно ефективніші від АСК, що було доведено в дослідженні AVERROES (2011) [6] із включенням 5599 пацієнтів, які відмовилися від лікування варфарином. Так, апіксабан в дозі 5 мг 2 рази на добу виявився значно ефективнішим, ніж АСК (доза коливалась від 81 до 324 мг). На момент дострокового припинення дослідження за середньої тривалості лікування 1,1 року сумарна частота інсультів та системної емболії становила 1,6% в рік в групі апіксабану і 3,7% – в групі АСК ( $p<0,001$ ), тоді як ризик великих кровотеч виявився однаковим (1,4; і 1,2% в рік відповідно;  $p=0,57$ ).

## Нові антикоагулянти та пацієнти з гострим коронарним синдромом, стабільною ішемічною хворобою після стентування

У дослідження RE-ALIGN [17], яке проводилося в Європі та Канаді, були включені пацієнти з протезованим мітральним або аортальним механічним клапаном. Лікування полягало в рандомізованому призначенні варфарину або дабігатрану в різній дозі (150 мг, 220 мг або 300 мг двічі на добу) протягом 12 місяців. Переваг дабігатрану перед варфарином не було виявлено. Дослідження було зупинено передчасно, оскільки частота тромбоемболічних подій суттєво зростала на фоні лікування

Таблиця 2. Порівняльна характеристика варфарину та нових пероральних антикоагулянтів (дабігатран, ривароксабан, апіксабан)

Лікарський засіб	Варфарин (змінна доза)	Дабігатран 110 мг 2 рази на добу	Дабігатран 150 мг 2 рази на добу	Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу	Апіксабан 5 мг 2 рази на добу
Середній вік		71,5 року; 7500 (41,4%) ≥75 років		73 роки; 6228 (43,7%) ≥75 років	~70 років; 5655 (31,2%) ≥75 років
Показання	Профілактика системної емболії у хворих з ФП	Профілактика інсульту/системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП із одним або більше з наступних ФР: • попередній інсульт, ТІА або системна емболія • ФВ ЛШ <40% • симптомна СН 2-го ФК (НУНА) • вік ≥75 років • вік ≥65 років, асоційований з одним із таких захворювань: ЦД, ІХС або АГ • CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥1		Профілактика інсульту/системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП із одним або більше з таких ФР: • попередній інсульт або ТІА • вік ≥75 років • ЦД, застійна СН або АГ • CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥1	Профілактика інсульту/системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП із одним або більше з таких ФР: • попередній інсульт або ТІА • вік ≥75 років • ЦД, симптомна СН 2-го ФК (НУНА) або АГ • CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥1
Ризик інсульту		Не поступається ВФ	Кращий за ВФ	Не поступається ВФ	Кращий за ВФ
Смертність	Немає різниці	Немає різниці		Немає різниці	11% зниження загальної смертності порівняно з ВФ (p=0,047)
Загрозливі для життя внутрішньочерепні великі/малі кровотечі	Вищий ризик, ніж у всіх НОАК	Кількість великих кровотеч менша, ніж у групі ВФ (p=0,003)	Подібний ризик, як у групі ВФ. У пацієнтів ≥75 років тенденція до зростання ВЧК порівняно з ВФ	Низька різниця порівняно з ВФ. Значне зниження ВЧК (0,5% проти 0,7%; p=0,02) і фатальних кровотеч (0,2% проти 0,5%; p=0,003)	Великі кровотечі були 2,13% на рік проти 3,05% з ВФ (p<0,001). ВЧК – 0,33% на рік проти 0,8% з ВФ (p<0,001)
Великі (значні) шлунково-кишкові кровотечі	Нижчий ризик, ніж у ДГ в дозі 150 мг і РК. Немає різниці між ДГ в дозі 110 мг і АК	Немає суттєвої різниці порівняно з ВФ	Значно вища частота кровотеч, ніж при ВФ (p<0,001)	Значно вища частота кровотеч (3,2%), ніж при ВФ (2,2%) (p<0,001)	Низька суттєва різниця порівняно з ВФ
Похилий вік	Може застосовуватися у пацієнтів >80 років	Може застосовуватися у пацієнтів >80 років	Не може застосовуватися у пацієнтів >80 років	Може застосовуватися у пацієнтів >80 років	Може застосовуватися у пацієнтів >80 років

Примітки: ВФ – варфарин, ДГ – дабігатран, РК – ривароксабан, АК – апіксабан, ФП – фібриляція передсердь, НОАК – нові пероральні антикоагулянти, ВЧК – внутрішньочерепні кровотечі, ТІА – транзиторна ішемічна атака, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, СН – серцева недостатність, ФУ – функціональний клас, ЦД – цукровий діабет, ІХС – ішемічна хвороба серця, АГ – артеріальна гіпертензія, ФР – фактори ризику.

дабігатраном порівняно з варфарином. Окрім того, в групі дабігатрану частіше спостерігалися кровотечі після операції протезування серцевого клапана. Результати дослідження RE-ALIGN зумовили протипоказання до застосування дабігатрану у пацієнтів з імплантованими механічними клапанними протезами [10].

Таким чином, НОАК поки що не можуть конкурувати з варфарином щодо лікування хворих з ФП клапанного генезу (імплантовані механічні протези клапанів та мітральний стеноз). Питання безпеки НОАК у пацієнтів з імплантованими біологічними клапанами до теперішнього часу не вивчалось, тому використання їх у цій когорті пацієнтів також не рекомендовано.

Хотілося б прояснити ситуацію з призначення НОАК у пацієнтів з ФП у поєднанні з гострим коронарним синдромом (ГКС) або стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) після стентування. В консенсусному європейсько-азійсько-тихоокеанському протоколі за 2014 рік стратегія комбінованої антитромботичної терапії у пацієнтів з ФП, стабільною ІХС або ГКС після стентування коронарних артерій визначається, в першу чергу, геморагічним ризиком (за шкалою HAS-BLED) та ризиком інсульту (за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2). Розпочинати профілактику інсульту та повторних коронарних подій рекомендовано в більшості випадків з потрібної антитромбоцитарної терапії, яка включає варфарин та два антитромбоцитарні препарати (АСК та клопідогрель). Оскільки на даний момент немає досліджень про поєднання НОАК з антиагрегантами, тому світові експерти рекомендують застосовувати

їх у мінімальних терапевтичних дозах (дабігатран 110 мг 2 рази на добу, ривароксабан 15 мг 1 раз на добу, апіксабан 2,5 мг 2 рази на добу) з клопідогрелем і/або АСК (рівень доказів ІІВ – низький) [14]. Ймовірно, ситуація у пацієнтів з ФП та ГКС після стентування буде остаточно вирішена після закінчення досліджень з використання всіх на теперішній час зареєстрованих НОАК – RE-DUAL-PCI (дабігатран), PIONEER AF-PCI (ривароксабан), EVOLVE AF-PCI (едоксабан), AAA (епіксабан) [4].

Проблема можливого підвищення ризику інфаркту міокарда (ІМ) у хворих з ФП на фоні використання дабігатрану була знята після проведення спеціально організованого субаналізу [19]. Результати останнього показали, що в групі дабігатрану частота ІМ, нестабільної стенокардії, потреби в реваскуляризації не відрізнялася від аналогічного показника в групі варфарину.

Таким чином, отримані в результаті проведення низки великих рандомізованих досліджень дані підтвердили, що терапія НОАК (апіксабан, дабігатран, ривароксабан) є найкращою стратегією попередження інсульту у пацієнтів з ФП. АВК (варфарин) розглядається як резервний препарат у разі неможливості використання НОАК. Однак в окремих клінічних ситуаціях (клапанна ФП, ГКС, стан після коронарного стентування, тяжка ниркова недостатність) варфарин залишається оптимальним препаратом вибору для профілактики тромбоемболій (через відсутність на даний час клінічних доказів ефективності НОАК). Роль антиагрегантів (АСК і клопідогрелю) в профілактиці тромбоемболічних ускладнень мінімальна.

## Який НОАК вибрати?

У повсякденній клінічній практиці перед лікарем завжди постає питання: який з НОАК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан) вибрати у конкретного пацієнта? Відомо, що прямих порівнянь між цими ЛЗ не проводилося. Спробуємо розібратися в ефективності та безпеці кожного представника даного класу.

Будь-який з НОАК має окремі специфічні фармакологічні властивості та особливі клінічні докази ефективності. Слід наголосити, що всі вони знижують частоту геморагічного інсульту порівняно з варфарином. Однак дабігатран 150 мг був єдиним серед цих ЛЗ, який продемонстрував значиме зниження ішемічного інсульту (на 25%), в той час як апіксабан – єдиний препарат, що продемонстрував зменшення загальної смертності та великих кровотеч. Частота шлунково-кишкових кровотеч зросла при прийомі дабігатрану і ривароксабану, але її збільшення виявилось незначним під час прийому апіксабану порівняно з варфарином (табл. 3).

**Таблиця 3.** Нові пероральні антикоагулянти у профілактиці інсульту та емболії при фібриляції передсердь

<p><b>Дабігатран проти варфарину</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 110 мг: нижча частота великих кровотеч, а кількість інсультів/системної емболії подібна до варфарину</li> <li>• 150 мг: нижча частота інсультів/системної емболії, але однакова кількість великих кровотеч і вища частота шлунково-кишкових кровотеч</li> </ul>
<p><b>Ривароксабан проти варфарину</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ефективність співставна з варфарином; немає підвищеного ризику великих кровотеч, але рідше виникали внутрішньочерепні та смертельні кровотечі</li> </ul>
<p><b>Апіксабан проти варфарину</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ефективніший за варфарин у профілактиці інсульту або системної емболії та викликає менше кровотеч і знижує рівень загальної смертності</li> </ul>
<p><b>Апіксабан проти ацетилсаліцилової кислоти</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• у пацієнтів з протипоказаннями до терапії варфарином при прийомі апіксабану спостерігається нижчий ризик розвитку інсульту або системної емболії без значного підвищення частоти великих або внутрішньочерепних кровотеч</li> </ul>

Відрізняються НОАК і за екскрецією ЛЗ з організму пацієнта. Дабігатран у 80% виводиться через нирки, ривароксабан виводиться переважно в формі метаболітів (біля ¾ застосованої дози), причому половина з них виводиться з сечею, а друга половина – калом. 1/3 призначеної дози підлягає прямій нирковій екскреції з сечею у вигляді незміненої активної речовини. Апіксабан має найменший відсоток екскреції через нирки – 25%, а решта 75% – через кишківник. Знижена функція нирок або печінки може суттєво впливати на фармакодинаміку цих ЛЗ і призводити до виникнення або наростання побічних ефектів. Тому при призначенні НОАК слід обов'язково враховувати стан функції нирок та печінки. Зокрема, дози НОАК при нирковій недостатності знижені: дабігатран 110 мг двічі на добу (якщо кліренс креатиніну (КК) 30–49 мл/хв), ривароксабан 15 мг щоденно (якщо КК 15–49 мл/хв), апіксабан 2,5 мг двічі на добу (якщо КК 15–29 мл/хв, або КК ≥30 мл/хв у поєднанні з двома або більше додатковими ФР, або рівень креатиніну сироватки ≥133 мкмоль/л). Дабігатран не рекомендований пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (КК <30 мл/хв), а ривароксабан дозволений до використання у хворих з рівнем КК 15–29 мл/хв, апіксабан – з рівнем КК ≥15 мл/хв. Слід зазначити, що у дослідженні ARISTOTLE найбільшу користь від лікування апі-

ксабаном щодо зниження ризику інсульту та кровотеч отримали хворі саме зі зниженою функцією нирок (креатинін сироватки ≥133 мкмоль/л).

НОАК слід з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів з порушеною функцією печінки. Також вони протипоказані при коагулопатіях та при підвищеному ризику кровотеч. У дослідженні ARISTOTLE, яке вивчало вплив апіксабану, не були включені пацієнти з підвищеним рівнем печінкових ферментів (якщо АсАТ і/або АЛАТ перевищували верхню межу норми (ВМН) більше ніж у 2 рази) або рівнем загального білірубіну вище за ВМН в 1,5 разу або більше [11]. Дабігатран, який виводиться лише на 20% печінкою, ймовірно, більш безпечний, ніж апіксабан та ривароксабан, у хворих з порушенням функції печінки.

Ще одна відмінність між різними представниками НОАК полягає у неоднаковій тяжкості клінічних станів пацієнтів з ФП. Хворі відрізнялися за ризиком інсульту згідно зі шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>. Найвищий ризик інсульту виявився у дослідженні із застосуванням ривароксабану (середній бал за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> становив 3,5), ніж у дослідженні з апіксабаном і дабігатраном (аналогічний показник CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> при використанні обох ЛЗ дорівнював 2,1). У дослідженні з ривароксабаном мали попередній досвід прийому варфарину 62,4% пацієнтів, а інсульт/транзиторну ішемічну атаку або артеріальну тромбоемболію перенесли 55% осіб; з апіксабаном вищевказані показники становили 57% і 19% відповідно. Тобто хворі, яким призначали ривароксабан, мали вищий вихідний ризик інсульту, належали до старшої вікової групи, більше половини з них вже мали в анамнезі інсульт або ТІА.

Згідно з настановами ESC (2012) [3] вибір ЛЗ з групи НОАК визначається на розсуд лікарів, які призначають терапію. Однак якщо проаналізувати результати клінічних досліджень з використанням НОАК, можна констатувати:

- дабігатран у дозі 150 мг 2 рази на добу та апіксабан 5 мг 2 рази на добу мають переваги перед варфарином щодо зниження частоти виникнення інсульту і артеріальної тромбоемболії, а дабігатран у дозі 110 мг 2 рази на добу і ривароксабан 20 мг на добу подібні до варфарину;
- апіксабан 5 мг 2 рази на добу та дабігатран 110 мг 2 рази на добу є кращими, ніж варфарин, у плані нижчого ризику виникнення великих (внутрішньочерепних) кровотеч, а дабігатран 150 мг 2 рази на добу і ривароксабан 20 мг на добу є співставними з варфарином;
- дабігатран є найменш безпечним у пацієнтів з порушенням функції нирок, але більш безпечний, ніж апіксабан та ривароксабан, при порушенні функції печінки.

Таким чином, при призначенні НОАК з метою профілактики інсульту для лікування пацієнтів з ФП, якщо розглядати їх через призму ефективності (профілактика ішемічного та геморагічного інсульту, системних емболій), препаратами першочергового вибору є дабігатран 150 мг 2 рази на добу або апіксабан, а дабігатран 110 мг 2 рази на добу та ривароксабан можуть розглядатись як резервні ЛЗ. Якщо ж розглядати їх через призму безпеки (розвиток великих кровотеч, шлунково-кишкових кровотеч, ниркової недостатності, внутрішньочерепних кровотеч), ймовірно, перевагу слід надати апіксабану та дабігатрану 110 мг 2 рази на добу. Ривароксабан та дабігатран 150 мг 2 рази на добу можуть

розглядатись як препарати резерву. Пацієнтам з ФП у віці старше 80 років, при підвищеному ризику виникнення кровотеч (кількість балів за шкалою HAS-BLED  $\geq 3$ ), при помірно порушеній функції нирок (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) та за наявності ГХС або стабільної ІХС після перенесеного стентування дози НОАК необхідно знизити: дабігатран 110 мг двічі на добу, ривороксабан 15 мг щоденно, апіксабан 2,5 мг двічі на добу.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

## Список використаної літератури

- Andersen K.K., Olsen T.S., Dehlendorff C., Kammergaard L.P. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40 (6). – P. 2068–2072.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Europace*. – 2010. – Vol. 12. – P. 1360–1420.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1385–1413.
- Capodanno D., Lip G., Windecker S. et al. Triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with acute coronary syndromes or undergoing percutaneous coronary intervention or transcatheter aortic valve replacement // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1015–1021.
- Connolly S. J., Pogue J., Hart R. G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in Patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2066–2078.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 806–817.
- Connolly S.J., 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.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (12). – P. 1139–51.
- Diener H.C. Pro: The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, №3. – P. 493–495.
- FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. – Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm>. Date of access 18/04/2013.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (11). – P. 981–992.
- Harrington A.R., Armstrong E.P., Nolan P.E. Jr., Malone D.C. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation // *Stroke*. – 2013 Apr 2 [Epub ahead of print].
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 857–867.
- Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Eur. Heart J.* – Advance Access published August 25, 2014.
- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 21–181.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (10). – P. 883–891.
- Price J., Hynes M., Labinaz M. et al. Mechanical valve thrombosis with dabigatran // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (17). – P. 1710–1711.
- Ruff C.T. et al. // *Lancet*. – 2013. – doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M. D. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 975–983.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – P. 983–988.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study // *Arch. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 147. – P. 1561–1564.

## Резюме

### Алгоритм выбора нового перорального антикоагулянта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

В.А. Скибчик

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В статье обсуждаются современные подходы к анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий (ФП). Рассмотрено место в этой стратегии новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), антагонистов витамина К и антиагрегантов. Определен алгоритм выбора НОАК у пациентов с ФП на основании данных доказательной медицины (ключевые исследования RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, AVERROES).

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоемболические осложнения, новые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель

## Summary

### Selection algorithm for a new oral anticoagulant in patients with non-valvular atrial fibrillation

V.A. Skybchik

Danylo Halatsky Lviv National Medical University

The article discusses innovational approaches to the antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The consideration of the place in the strategy of new oral anticoagulants, vitamin K antagonists and antiplatelet agents was completed in the article. The selection algorithm for a new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation has been determined based on evidence-based medicine (key research RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, AVERROES).

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolic complications, a new oral anticoagulants, vitamin K antagonists, aspirin, clopidogrel