

УДК 616.12+615.22

# Персоніфікований підхід до профілактики та лікування тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

В.М. Коваленко<sup>1</sup>, О.М. Пархоменко<sup>1</sup>, Л.Г. Воронков<sup>1</sup>, Л.А. Дзяк<sup>2</sup>, О.С. Сичов<sup>1</sup>, Ю.І. Карпенко<sup>3</sup>, А.І. Ячник<sup>4</sup>, Л.М. Чернуха<sup>5</sup>, О.І. Іркін<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

<sup>2</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

<sup>3</sup> Одеський національний медичний університет

<sup>4</sup> ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>5</sup> ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** системні тромбоемболії, антикоагулянтна терапія, нові пероральні антикоагулянти, апіксабан

На сьогодні персоніфікований підхід до лікування хворих набуває особливого значення, оскільки в багатьох випадках пацієнти одночасно мають кілька захворювань. Тому стратегія лікування повинна будуватися з позиції коморбідності патології, враховувати наявність у хворого різноманітних чинників ризику і раціонально поєднувати фармакотерапію з інтервенційними та хірургічними втручаннями.

Один із важливих напрямків сучасних досліджень – лікування та профілактика тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Раціональний вибір антикоагулянтної терапії (АКТ) є актуальною проблемою для фахівців різного профілю – кардіологів, неврологів, судинних хірургів, пульмонологів та ін.

Останніми роками в клінічній практиці спостерігаємо своєрідний ренесанс щодо АКТ, пов'язаний зі створенням низки препаратів, зокрема вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів (так званих нових оральних антикоагулянтів – НОАК), які на сьогодні вже мають досить велику доказову базу й активно впроваджуються в різних галузях медицини.

## Сучасні стратегії зниження високого тромбоемболічного ризику при серцево-судинних захворюваннях

Поняття тромбозу почали вживати в медичній літературі 170 років тому. У 1846 р. Р. Вірхов описав три основні причини тромбоутворення, сформулювавши їх як зміни властивостей крові, зниження швидкості кровотоку і порушення цілісності стінки судини. Відтоді питання тромбозу та емболій судин ретельно вивчалось багатьма дослідниками.

Тромбоемболія – це системна патологія, тому вона цікавить лікарів різних спеціальностей. Скажімо, артеріальні тромбози зумовлюють виникнення ішемічної хвороби серця (стеноскардії, інфаркту міокарда (ІМ)), що є кардіологічною проблемою; цереброваскулярних захворювань (інсульт, транзиторні ішемічні атаки (ТІА)), які потребують втручання неврологів; захворювань периферичних артерій, що лежать у площині інтересу судинних хірургів. Венозні тромбози – тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – мають відмінні від артеріальних тромбозів меха-

Пархоменко Олександр Миколайович, д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. +380 (44) 249-70-15. E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

нізми формування і потребують інших підходів у лікуванні.

Особлива форма розвитку ТЕУ – на тлі фібриляції передсердь (ФП). Їх лікування досить складне, оскільки інфаркти мозку на тлі ФП мають тяжкий перебіг і потребують чіткої взаємодії різних фахівців – кардіологів, електрофізіологів, аритмологів, неврологів.

На сьогодні доведено, що гострий коронарний синдром (ГКС), нестабільна стенокардія – це вияв атеросклерозу вінцевих артерій, і саме тієї форми атеросклерозу, яка не завжди піддається діагностиці до моменту виникнення гострої коронарної події. Це зумовлено тим, що в багатьох випадках атеросклеротичні бляшки, які можуть спричинити оклюзію і тромбоз судини, можуть не стенозувати ту вінцеву артерію, яка спричиняє симптоми стенокардії.

Провідну роль у процесі формування тромбу на тлі ураження стінки судини відводять тромбоцитам. Тому антитромбоцитарну терапію (АТТ) із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) покладено в основу рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ГКС.

З огляду на механізми формування тромбу встановлено, що в період до 3 годин від початку симптомів є можливість вплинути на процес шляхом тромболітичної терапії, тоді як через 3 години тромболізіс буде вже неефективним, і в такому разі слід використати інші методи, зокрема застосування АСК. Постає питання, чи призначати в таких випадках антикоагулянтні препарати. Сьогодні в пацієнтів з ГКС, згідно з рекомендаціями, ми використовуємо НОАК у поєднанні з антикоагулянтами, але питання термінів застосування потребують персоналізованого підходу. Слід враховувати можливу резистентність до антитромбоцитарних препаратів (за даними літератури, вона становить 40 % для АСК і 20–30 % для клопідогрелю). У разі недостатнього пригнічення факторів зсідання крові навіть на тлі антитромботичної терапії зберігається ризик формування тромбу.

У 1980-х роках проведено низку досліджень із застосуванням варфарину в поєднанні з АСК. Така комбінація, порівняно з монотерапією АСК, зумовлювала зниження ризику розвитку повторного ІМ та ішемічного інсульту, проте не впливала на смертність, оскільки при цьому збільшувалася частота виникнення кровотеч [17].

У дослідженні, проведеному ще в 1990-х роках у ННЦ «Інститут кардіології ім. акад.

М.Д. Стражеска» НАМН України, показано, що на 30-ту добу після виникнення ГКС, незважаючи на застосування тромболізісу й АКТ, тривало формування тромбіну, про що свідчило збільшення рівня розчинного фібрину до 40 мкг/мл. Отже, в пацієнтів з перенесеним ГКС зберігався високий ризик виникнення ТЕУ.

Потреба в запобіганні розвитку ТЕУ з мінімізацією ризику кровотеч, навіть на тлі подвійної АТТ зумовила пошук пероральних препаратів, які мають ефективність, подібну до такої варфарину, проте не призводять до високого ризику кровотеч. Останніми роками увагу дослідників все більше привертають НОАК, які впливають безпосередньо на фактори зсідання крові (селективні блокатори фактора Ха – ривароксабан, апіксабан, едоксабан, дабігатран – прямий інгібітор тромбіну).

Застосування пероральних антикоагулянтів у пацієнтів з ГКС залишається предметом вивчення. Використання одних препаратів НОАК у дослідженнях на тлі подвійної АТТ при тривалому лікуванні не тільки значно зменшувало розвиток первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту), а й знижувало ризик виникнення серцево-судинної смерті [12]. В інших дослідженнях застосування інших препаратів НОАК не мало впливу на клінічний перебіг захворювання внаслідок великого ризику кровотеч [15].

На теперішній час велику доказову базу отримано щодо використання НОАК у хворих із ФП. Цей вид аритмії дуже поширений (близько 4 % населення віком понад 60 років і 9 % – віком понад 80 років мають ФП) і зумовлює високий ризик виникнення тромбозу (близько 30 % хворих з ФП мають ризик розвитку інсульту протягом життя).

Метааналіз досліджень, присвячених порівнянню використання НОАК та терапії варфарином у хворих з ФП, показав, що НОАК суттєво знижують ризик виникнення геморагічних інсультів (відносний ризик (ВР) 0,90; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,85–0,95;  $P < 0,0001$ ), а також загальний ризик смерті (ВР 0,49; 95 % ДІ 0,38–0,64;  $P = 0,0003$ ) [18].

Проблемі тромбоемболій, зокрема ТЕЛА, сьогодні приділяють все більше уваги. Дуже важливим є питання вторинної профілактики, оскільки саме рецидиви – це основна причина виникнення смерті у хворих з успішно пролікованою ТЕЛА. Відзначимо, що близько 75 % усіх

венозних тромбоемболій реєструють уже після виписування зі стаціонару.

Лікування ТЕЛА – складне завдання, оскільки насамперед ця патологія потребує швидкої диференціальної діагностики. Наразі адекватну терапію, засновану на використанні вірогідних маркерів її вибору (гіпотензія/шок, дисфункція правого шлуночка, визначення біомаркерів), отримують менше 5 % хворих з ТЕЛА.

Корисним є досвід зарубіжних колег. Наприклад, у США в госпіталі штату Масачусетс питання оптимізації діагностики й лікування ТЕЛА вирішують за допомогою впровадження програми PERT. Програма полягає у проведенні інтернет- або телеконференцій, на яких різні спеціалісти (кардіохірурги, судинні хірурги, пульмонологи, реаніматологи, гематологи, онкологи та ін.) розглядають клінічний випадок масивної або субмасивної ТЕЛА, оцінюють показники і ухвалюють рішення щодо ведення пацієнта. Слід відзначити, що, за даними аналізу роботи центру в 2012–2015 рр., для лікування пацієнтів з ТЕЛА у 59,8 % випадків обирали лише АКТ (для порівняння: катетерний тромболізис – у 9,1 %, хірургічні втручання – у 4,2 % випадків).

Велике значення має спадкоємність методів лікування: вкрай важливе амбулаторне спостереження за пацієнтом після успішного лікування ТЕЛА, яке покладається на сімейних лікарів, кардіологів і пульмонологів поліклінічних відділень. Лише в чіткій системній взаємодії фахівців усіх ланок надання медичної допомоги можна досягти позитивних результатів.

### **Особливості застосування антитромботичної терапії при гострому коронарному синдромі в пацієнтів з фібриляцією передсердь**

У 2012 р. група фахівців написала звернення до Ради Європейського товариства кардіологів про те, що є невирішені питання із застосуванням рекомендованих антагоністів вітаміну К (АВК) у пацієнтів з ФП та ГКС у поєднанні з подвійною АТТ, оскільки виникає велика кількість ускладнень і важко контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у цієї категорії хворих. Тому рада експертів почала розглядати можливість використання НОАК у зазначеної категорії пацієнтів. Було прийнято настанови щодо ревазуляризації міокарда, в яких дозволили застосовувати при ГКС будь-які антикоагулянти, зокрема НОАК, у поєднанні з подвійною АТТ.

Згодом розробили рекомендації з лікування пацієнтів з ІМ без підйому сегмента ST [10]. І нарешті у 2015 р. видано консенсусний документ щодо застосування НОАК при ГКС з підйомом і без підйому сегмента ST у хворих з неклапанною ФП [7]. Окремо розглядали хворих, яким проводять інтервенційне втручання і яким застосовують фібринолітичну терапію.

Загалом невідкладна медична допомога при ГКС в осіб з неклапанною ФП орієнтується на такі практичні рекомендації:

- у хворих з ФП, які приймають НОАК, у разі виникнення ГКС слід при госпіталізації припинити прийом НОАК і призначити АСК (у дозі 150–300 мг) у поєднанні з інгібітором P2Y12 (за винятком випадків високого ризику кровотечі);

- у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST, яким проводять первинну черезшкірну коронарну ангіопластику, бажано застосовувати: радіальний доступ для зменшення ризику виникнення кровотеч; стенти з лікарським покриттям нового покоління; додатково – нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (НМГ), бівалірудин (незалежно від часу останнього прийому НОАК); не призначати інгібітори глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa (за винятком випадків невідкладної допомоги);

- застосовувати фібринолітичну терапію у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST слід тільки в разі відсутності залишкового ефекту від НОАК (на підставі часу останнього прийому та/або проби на коагуляцію). Також при фібринолітичній терапії не слід використовувати НФГ або еноксапарин за наявності залишкового ефекту від НОАК;

- у пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, які потребують негайного втручання, потрібно враховувати залишковий ефект НОАК (останній прийом, кліренс креатиніну, проба на коагуляцію);

- хворим з ГКС без підйому сегмента ST, у яких можна відкласти виконання первинної черезшкірної коронарної ангіопластики, слід розпочати прийом фондапаринуксу (бажано) або НМГ не менше ніж через 12 год після останнього прийому НОАК, а також уникати терапії бівалірудином, НФГ або інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa.

- після припинення парентеральної антикоагуляції у хворих з ГКС необхідно відновити прийом НОАК у поєднанні з антитромбоцитарною монотерапією або подвійною АТТ;

- у цілому, період потрібної АТТ повинен бути якомога коротшим (обґрунтовано), після

нього застосовують пероральні антикоагулянти та антитромбоцитарну монотерапію (переважно клопідогрель або АСК);

– тривала терапія пероральними антикоагулянтами (понад 12 міс) рекомендована всім пацієнтам з ФП після ГКС, які мають два і більше балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc;

– якщо НОАК використовують у складі потрібної АТТ, їх можна застосовувати лише в мінімальних перевірених дозах для профілактики інсульту при ФП. Переваг жодного із НОАК у цій когорті хворих не доведено [10];

– перед вибором АТТ рекомендовано оцінити ризик виникнення кровотечі за шкалою HAS-BLED. Пацієнти з діагностованим ГКС уже мають один бал за цією шкалою. Тобто у хворих з ФП та ГКС з кількістю балів за шкалою ризику CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  слід оцінити ризик виникнення кровотечі за шкалою HAS-BLED. Якщо він становить 0–2 бали, необхідно призначити прийом потрібної АТТ (НОАК/пероральний антикоагулянт, АСК і клопідогрель) протягом 6 міс; наступні 6 міс можливий перехід до подвійної АТТ (НОАК / пероральний антикоагулянт, АСК або клопідогрель) і далі – тривалий прийом НОАК.

Чинниками зменшення тривалості потрібної АТТ є неконтрольований високий ризик кровотеч; низький атеротромботичний ризик (за шкалами REACH, SYNTAX, GRACE). Чинниками продовження тривалості потрібної АТТ вважають: низький ризик кровотечі; застосування стентів з лікарським покриттям першого покоління; високий атеротромботичний ризик (за шкалами або стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимально до передньої міжшлуночкової гілки або біфуркації; рецидив гострого ІМ) [7].

Слід очікувати, що ера потрібної АТТ скоро мине, оскільки всі заплановані дослідження з НОАК передбачають порівняльний аналіз подвійної та потрібної (у групі контролю) АТТ.

### **Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю**

Аналіз механізмів, які лежать в основі підвищеного ризику тромбоутворення у хворих із хронічною серцевою недостатністю (СН), свідчить про те, що пацієнти з цією патологією мають високий ризик виникнення інсульту і системних тромбоемболій.

J.J. McMurray та співавтори провели субаналіз дослідження ARISTOTLE, в якому оцінили

ризик виникнення комбінованої точки – смерті, інсульту або системної тромбоемболії в пацієнтів з хронічною СН. Проаналізовано три групи обстежених. Перша (n=8728) – хворі без СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ), друга (n=3207) – пацієнти з СН та збереженою фракцією викиду ЛШ, третя (n=2736) – хворі із систолічною дисфункцією ЛШ із симптомами або без симптомів СН на момент залучення в дослідження. Виявлено, що частота досліджуваної комбінованої точки була найбільшою в пацієнтів третьої групи – 8 %, порівняно з 5,3 % – в другій групі і 3,5 % – у першій (P<0,001) [11]. Порівняння впливу апіксабану та варфарину на частоту виникнення інсульту/системної тромбоемболії показало, що саме в цієї когорти пацієнтів з високим ризиком (із систолічною дисфункцією ЛШ з ознаками або без ознак СН) апіксабан мав найбільші переваги щодо профілактики тромбозу: частота досягнення комбінованої кінцевої точки була вдвічі меншою в групі застосування апіксабану (0,99 %), ніж у групі прийому варфарину (1,80 %). З точки зору безпечності АТТ, тобто за частотою виникнення великих кровотеч, усі три групи були зіставними, і при цьому відзначено абсолютні переваги апіксабану в усіх обстежених, і у хворих із СН зокрема [5, 11].

У клінічній практиці часто постають питання вибору дози НОАК. У всіх великих плацебоконтрольованих дослідженнях із застосуванням НОАК для корекції дози препарату використовували показник кліренсу креатиніну, який розраховується за формулою Кокрофта – Голта. Відомо, що в пацієнтів із хронічною СН, у яких часто спостерігають стан гіперволемії, ця формула не дає адекватної оцінки стану нирок, оскільки бере до уваги масу тіла хворого на момент розрахунку. Таким чином, при її використанні може спостерігатися підвищення ризику застосування НОАК. Тому в пацієнтів із хронічною СН більш доцільним вбачається використання показника швидкості клубочкової фільтрації за формулами EPI-CKD або MDRD. Це питання потребує подальшого уточнення.

### **Нові пероральні антикоагулянти в пацієнтів з фібриляцією передсердь, які підлягають кардіоверсії або радіочастотній катетерній абляції**

Виконуючи пацієнтам із ФП кардіоверсію або радіочастотну катетерну абляцію (РКА), слід завжди враховувати ймовірність наявності тром-

бу у вушку лівого передсердя і його міграції, що може призвести до виникнення тромбоемболій та гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК).

За допомогою застосування АКТ вдалося знизити ризик розвитку тромбоемболій при проведенні планової кардіоверсії. Якщо у 1950–1960-х роках, на початку впровадження в практику цієї процедури, частота виникнення ГПМК при виконанні кардіоверсії становила 15 %, то сьогодні цей показник знизився до 0,5–1 %.

Щоб запобігти виникненню зазначених ускладнень, режим підготовки до планової електричної кардіоверсії має враховувати рекомендації Європейської асоціації з ритму серця щодо застосування НОАК у хворих з неклапанною ФП.

У пацієнтів з неклапанною ФП тривалістю понад 48 год, яким планується кардіоверсія, АВК мають бути призначені як мінімум за 3 тиж до неї. Вважається, що цього часу достатньо, щоб запобігти дислокації тромбу. Після кардіоверсії АВК бажано застосовувати протягом 4 тиж [7]. Цей період вважають доцільним, оскільки у хворого нерідко внаслідок кардіоверсії спостерігається стан оглушення міокарда, який може тривати близько 4 тиж і так само, як і ФП, може призводити до тромбоутворення.

Антагоністи вітаміну К залишаються стандартом лікування хворих з ФП, які підлягають кардіоверсії. За даними субаналізів уже завершених досліджень RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTEL, в яких застосовували відповідно дабігатран, ривароксабан і апіксабан у порівнянні з варфарином, отримано добрі результати щодо НОАК. У хворих, яким провели кардіоверсію, частота виникнення ГПМК або системних тромбоемболій значуще не відрізнялася у групах прийому НОАК і варфарину; також не виявили збільшення ризику виникнення ТЕУ і кровотеч при проведенні кардіоверсії на тлі прийому НОАК порівняно з варфарином [14].

Перед виконанням кардіоверсії лікар зобов'язаний оцінити прихильність хворого до терапії НОАК. При адекватній прихильності кардіоверсію можна вважати безпечною. Якщо є сумніви в дотриманні пацієнтом режиму прийому НОАК, перед кардіоверсією слід виконати черезстравохідну ехокардіографію, щоб переконатися у відсутності тромбу у вушку лівого передсердя. Сьогодні, виконуючи РКА, варфарин не відміняють (у разі підтримання МНВ у

межах 2–3). НОАК відміняють за 12–36 год перед плановими операціями, а через 6 год після завершення процедури пацієнту призначають той самий препарат НОАК у тій самій дозі, що він приймав [7].

У дослідженні ARISTOTLE (n=18 201) 743 процедури кардіоверсії були проведені у 540 хворих (265 осіб у групі апіксабану і 275 – у групі варфарину). Через 30 днів після кардіоверсії жодного інсульту або системної емболії не зареєстровано в жодній групі. У двох із пацієнтів (по одному в кожній групі) розвинулася велика кровотеча.

Зараз триває IV фаза дослідження EMANATE (n=1500), спланованого з метою оцінки ефективності апіксабану порівняно з традиційними антикоагулянтами в пацієнтів з неклапанною ФП, яким проводять кардіоверсію. Первинними кінцевими точками є гострий інсульт / системна тромбоемболія; тяжка кровотеча / клінічно значуща невелика кровотеча; смерть унаслідок усіх причин. Дослідження планується завершити у 2016 р.

У дослідженні Т. Нагао та співавторів, присвяченому ефективності та безпечності апіксабану в пацієнтів з ФП, що піддаються РКА, взяло участь 342 хворих з ФП, рандомізованих у групи прийому апіксабану (n=105) і варфарину (n=237) [13]. Слід відзначити, що перед РКА хворим за 48 год не відміняли АКТ, пацієнти не приймали лише ранкову дозу. При такому неперервному застосуванні АКТ у групі прийому варфарину частота ТЕУ становила 0,4 %, у групі прийому апіксабану ускладнень не було. Кровотечі спостерігали у 7 % хворих групи варфарину і у 5 % пацієнтів групи апіксабану. Автори зробили висновок, що апіксабан і варфарин мають однакову ефективність і безпечність у разі проведення РКА при ФП.

У метааналізі А.Дж. Бландіно та співавторів (n=1691), присвяченому застосуванню апіксабану для перипроцедурної антикоагуляції під час РКА при ФП, вивчали показники в пацієнтів, які приймали апіксабан (n=668) і які лікувалися варфарином (n=1023). Між групами не виявлено статистично значущої різниці щодо розвитку ТЕУ (ВР 1,10; 95 % ДІ 0,24–5,16); виникнення великих кровотеч (ВР 1,56; 95 % ДІ 0,59–4,13), тампонад (ВР 1,69; 95 % ДІ 0,52–5,54); композитної точки – смерть, ТЕУ, кровотечі (ВР 1,03; 95 % ДІ 0,65–1,64). Автори зробили висновок, що апіксабан може бути адекватною альтернативою вар-

фарину в перипроцедурний період у разі виконання РКА при ФП [2].

До 2010 р. у світі з метою АКТ застосовували лише варфарин, з 2010 р. почали використовувати дабігатран, з 2011-го – ривароксабан і останні 4 роки – апіксабан.

Таким чином, аналіз великих рандомізованих контрольованих досліджень щодо застосування НОАК для профілактики ГПМК у хворих з неклапанною ФП показав ефективність і безпечність НОАК у пацієнтів, яким проводили кардіоверсію. Встановлено, що після успішної кардіоверсії пацієнти повинні застосовувати АКТ тривалий час, теоретично довічно, залежно від чинників ризику виникнення ГПМК. Відносно невеликі дослідження використання НОАК у хворих, яким проведено РКА, показали ефективність і безпечність цих препаратів. Зокрема апіксабан може бути в майбутньому надійною альтернативою варфарину при виконанні процедур електроімпульсної терапії та РКА.

### **Антикоагулянтна терапія у вторинній профілактиці інсульту в пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь**

Застосування АКТ при мозкових інсультах є актуальним питанням для сучасних досліджень. Проблема ускладнюється гетерогенністю і мультифакторною природою інсультів. Зокрема геморагічний інсульт виникає внаслідок внутрішньомозкового (у 75 % пацієнтів) або субарахноїдального (у 25 %) крововиливу. Розвиток ішемічного інсульту у 20 % осіб зумовлений атеросклеротичними церебросудинними захворюваннями, у 30 % – емболіями, у 15 % – це криптогенний інсульт, у 35 % – лакунарний. Усі ці причини характерні і для хворих з ФП, наявність якої в 5–7 разів підвищує ризик виникнення ГПМК. За даними US Heart and Stroke statistics (2010), із 780 тис. інсультів за рік 15–20 % пов'язані з ФП, і в 31 % випадків вони мають летальні наслідки.

Причиною більшості емболій у хворих з ФП є тромби у вухку лівого передсердя, які призводять до інфаркту в басейні правої передньої і середньої мозкових артерій зі зміщенням серединних структур мозку і стисненням бічних шлуночків. Стан таких хворих украй тяжкий. Також дуже небезпечні лакунарні інфаркти мозку з розміром ділянки ураження менше 1,5 см. За різними даними, 30–50 % лакунарних інфарктів мають безсимптомний перебіг. При цьому лакуна роз-

ташована в глибинних відділах мозку, що призводить до порушень мозкової діяльності і, як наслідок, – до когнітивних розладів. Тому такі хворі потребують особливих підходів у лікуванні.

Незамінним інструментом у плануванні лікування пацієнтів з ФП неклапанної етіології, що перенесли інсульт або ТІА, є шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, яка допомагає оцінити ризик виникнення ГПМК і тромбоемболій, оскільки такі пацієнти належать до категорії осіб з високим ризиком тромбоутворення. Антитромбоцитарні препарати мають обмежену ефективність для профілактики інсульту в пацієнтів з неклапанною ФП. Це повинні враховувати сімейні лікарі, приділяючи значну увагу питанням вторинної профілактики інсульту.

Усі дослідження, присвячені ефективності антикоагулянтів для вторинної профілактики мозкового інсульту у хворих, що перенесли ТІА та інсульт, обумовлений ФП, проводили в порівнянні з варфарином, який має значну доказову базу. Проте, скажімо, у хворих з когнітивними розладами варфарин застосовувати не рекомендують. Тому в лікуванні хворих з неврологічним дефіцитом великі надії покладають на НОАК.

Розглянемо переваги препаратів цього класу на прикладі апіксабану – нового прямого інгібітора фактора Ха. По-перше, апіксабан не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і мінімально впливає на гемостаз у тканинах головного мозку. По-друге, апіксабан зворотно зв'язується зі своєю мішенню, залишаючи частину вільних молекул тромбіну і Ха-фактора у просвіті; при розриві судини кількість їх збільшується й забезпечує каскад коагуляції. По-третє, зазначений препарат селективно блокує фінальні етапи каскаду коагуляції (фактор Ха, не впливаючи на фактор VIIa, який у випадку пошкодження ендотелію судини зв'язується з тканинними факторами, активізує зовнішній шлях зсідання крові, запобігаючи розвитку небезпечного ускладнення). Отже, в неврологічній практиці цьому препарату відводиться важлива роль.

Останніми роками проведено клінічні дослідження щодо оцінки ефективності й безпечності апіксабану для профілактики інсульту та системної емболії в пацієнтів з неклапанною ФП. У дослідження ARISTOTLE [5] і AVERROES [3] рандомізовано загалом 23 799 пацієнтів, із них 11 927 осіб приймали апіксабан. Результати показали, що апіксабан порівняно з варфарином мав на 21 % більшу ефективність для профілак-

тики інсульту / системних емболій і на 11 % – для зниження ризику виникнення смерті від усіх причин. При цьому ризик великих кровотеч був на 31 % меншим. Субаналіз у підгрупах у рамках дослідження ARISTOTLE показав, що абсолютна користь застосування апіксабану в підгрупі пацієнтів, які перенесли інсульт, була більшою [4]. У дослідженні AVERROES апіксабан виявляв більшу ефективність для профілактики інсульту / системних емболій порівняно з АСК (BP 0,45; 95 % ДІ 0,32–0,62;  $P < 0,001$ ) [3].

Сьогодні широкого обговорення набуває питання термінів призначення АКТ після перенесеного ішемічного інсульту або ТІА. Залежно від тяжкості інсульту рекомендують розпочинати або поновлювати прийом антикоагулянтів через 3–12 діб (після ТІА – через 1 добу) [7]. Відповідно до сучасних рекомендацій АНА/ACC/HRS, у хворих з ризиком інсульту або перенесеним інсультом в анамнезі найбільш дієвий спосіб медикаментозної профілактики – тривале (протягом необмеженого періоду) застосування пероральних антикоагулянтів з урахуванням їх переносності та факту розвитку геморагічних ускладнень [8].

Велику увагу приділяють безпечності НОАК. Метааналіз, який охоплює всі основні дослідження III фази застосування НОАК у пацієнтів з неклапанною ФП ( $n=78\ 517$ ), показав, що прийом НОАК у середньому вдвічі безпечніший, ніж варфарину, щодо ризику розвитку внутрішньочерепних крововиливів (BP 0,48; 95 % ДІ 0,39–0,59;  $P < 0,0001$ ) [18]. Профіль безпечності НОАК, зокрема апіксабану в дослідженні ARISTOTLE, порівняний у пацієнтів з перенесеним інсультом/ТІА та без інсульту [4].

Можливість поновлення застосування НОАК після внутрішньомозкових крововиливів розглядають тільки в пацієнтів з високим ризиком ТЕУ. При розгляді цього питання вирішальне значення має локалізація крововиливів. У хворих з інсультами глибинних структур мозку можливо поновити лікування НОАК, дотримуючись жорсткого контролю артеріального тиску (щорічний ризик рецидиву становить 2,1 %), у пацієнтів з поверхневими крововиливами – поновлення терапії НОАК більш небезпечне (щорічний ризик рецидиву – 15 %) [16].

Таким чином, лікування НОАК буде найбільш ефективним: у хворих з інсультом або ТІА в анамнезі; в осіб з високим ризиком розвитку внутрішньочерепних крововиливів; у пацієнтів з нестій-

ким МНВ; у хворих, які не бажають дотримуватися регулярного дослідження стану зсідання крові. Терапія апіксабаном не лише ефективна, безпечна, а й економічно доцільна в різних групах хворих, що може сприяти його широкому застосуванню в повсякденній клінічній практиці.

### **Застосування апіксабану для профілактики емболій при фібриляції передсердь**

В Європі зареєстровано три препарати НОАК. Один із них – апіксабан, який має велику доказову базу для застосування в пацієнтів із ФП. Його ефективність і безпечність вивчали у двох вищезгаданих великих дослідженнях: ARISTOTLE – застосування апіксабану ( $n=9120$ ) порівняно з варфарином ( $n=9081$ ) [5]; AVERROES – застосування апіксабану ( $n=2807$ ) порівняно з АСК ( $n=2791$ ) [3].

У дослідженні AVERROES відзначено більшу ефективність апіксабану щодо профілактики ризику виникнення інсульту і системних тромбоемболій порівняно з АСК (BP 0,45; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,32–0,625);  $P < 0,001$ ), при цьому ризик розвитку великих кровотеч у групах статистично значуще не відрізнявся (BP 1,13; 95 % ДІ 0,74–1,75);  $P=0,57$ ) [3].

Рекомендації щодо ведення пацієнтів з ФП, прийняті у 2010 р., було змінено через два роки (у 2012-му), оскільки завершилися дослідження, пов'язані із застосуванням НОАК, зокрема ARISTOTLE, в якому виявили зменшення ризику виникнення інсульту на 21 % (BP 0,79; 95 % ДІ 0,66–0,95) і ризику виникнення кровотеч на 31 % (BP 0,69; 95 % ДІ 0,60–0,80) у пацієнтів, які приймали апіксабан, порівняно з хворими, які приймали варфарин [5].

Важливо, що в цьому дослідженні проведено субаналіз для пацієнтів похилого віку, який є чинником ризику розвитку тромбоемболій і водночас фактором ризику виникнення кровотеч. Показано, що у хворих віком понад 80 років ( $n=2436$ ), які приймали апіксабан, порівняно з пацієнтами, які приймали варфарин, ризик виникнення інсульту і системних тромбоемболій був меншим на 19 % (BP 0,81; 95 % ДІ 0,51–1,29), а ризик розвитку великих кровотеч – нижчим більш як на третину, на 34 % (BP 0,66; 95 % ДІ 0,48–0,90) [6].

Значною перевагою апіксабану порівняно з варфарином, виявленою в дослідженні ARISTOTLE, було зниження загальної смертності на 11 %.

Слід окремо розглянути застосування АКТ у пацієнтів зі зниженою функцією нирок (зі швидкістю клубочкової фільтрації  $\leq 30$  мл/хв). У дослідженні ARISTOTLE таких хворих було 222. Із них у тих пацієнтів, у яких застосовували апіксабан, порівняно з хворими, які приймали варфарин, ризик виникнення інсульту і системних тромбоемболій зменшувався на 71 % (BP 0,29; 95 % ДІ 0,08–1,07), а ризик розвитку великих кровотеч – на 65 % (BP 0,35; 95 % ДІ 0,14–0,86) [6].

Ці результати вкрай важливі з позиції персоналізованого підходу до лікування хворих, за якого слід зокрема враховувати шляхи виведення препарату. Можна зробити висновок, що в пацієнтів з порушеною функцією нирок при виборі препарату для АКТ перевагу слід надавати апіксабану, оскільки цей засіб має найменшу фракцію абсорбованої дози, яка виводиться через нирки (27 % порівняно з 35 % у ривароксабану і 80 % у дабігатрану).

При виборі дозування апіксабану в пацієнтів із ФП пропонуємо орієнтуватися на так зване правило ABC: А (Age, вік)  $\geq 80$  років; В (Body mass, маса тіла)  $< 60$  кг; С (Creatinine in serum, креатинін сироватки крові)  $\geq 133$  ммоль/л. За наявності двох із зазначених критеріїв, або ж при кліренсі креатиніну 15–29 мл/хв дозу апіксабану слід зменшити до 2,5 мг двічі на добу.

У хворих, яким планують оперативне втручання, прийом апіксабану перед операцією слід припинити: у пацієнтів без чинників ризику або за можливості місцевого гемостазу – за 12 год, у осіб з низьким ризиком – за 24 год, з високим ризиком – за 48 год.

Зараз розширюються показання для застосування НОАК у хворих з ФП та ураженням клапанів. Зокрема рекомендаціями, затвердженими на останньому Європейському конгресі кардіологів, допускається прийом НОАК при невеликих або помірних ураженнях клапанів. Водночас у пацієнтів з механічним клапанним протезом або помірним/вираженим мітральним стенозом (зазвичай ревматичного походження) застосування НОАК протипоказане.

### **Питання діагностики, лікування, вторинної профілактики тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок**

Розглядаючи проблему тромбоемболізму (ТГВ, ТЕЛА, тромбофлебії різної локалізації), слід звертати увагу на епідеміологію. Тенденція до збільшення захворюваності та висока частота

рецидивів привертають увагу до зазначеної проблеми. Постає питання: що доцільніше з економічної точки зору – лікувати ТГВ чи запобігати його виникненню? З'ясовано, що профілактика коштує вдвічі менше.

Проблема однаково актуальна, як для пацієнтів терапевтичного, так і хірургічного профілю, оскільки навіть у разі успішно проведеної операції або медикаментозного лікування існує ризик виникнення ТЕУ. Сьогодні спостерігаємо високі показники смертності внаслідок тромбоемболій і в розвинених країнах, незважаючи на існування великої кількості антитромботичних препаратів.

Хоча розроблено чимало рекомендацій та стандартів лікування, більшість хворих з високим ризиком не отримують адекватної тромбопрофілактики. Це свідчить про те, що не завжди фахівці використовують наявні можливості АТТ.

Судинним хірургам у клінічній практиці зазвичай доводиться лікувати хворих не зі щойно виниклими тромбозами, а з післятромботичною хворобою, в яких стандартні хірургічні підходи вже застосувати неможливо.

До найважливіших чинників венозного тромбозу належать:

- онкологічні захворювання (тканинний фактор, пухлинні клітини мають тромбогенні властивості. Тому венозний тромбоз може стати маркером для виявлення в пацієнтів раку);
- тромбофілія;
- оперативне втручання (хворі, госпіталізовані для хірургічного втручання, мають щонайменше один чинник ризику ТГВ);
- вік (частота ТГВ зростає з віком) та ін.

Клінічні ознаки ТГВ докладно описано, проте його діагностика спирається на ультразвукове дослідження вен. Чутливість цього методу становить 94 %, специфічність – 98 %. До прикладу, встановити діагноз венозного тромбозу в пацієнтів з інсультом дуже складно. Такі хворі в більшості випадків перебувають у лежачому положенні, тому в них немає типової клінічної картини тромбозу. І навіть при виконанні УЗД діагноз може встановити лише досвідчений спеціаліст.

За клінічними рекомендаціями, щоб встановити вірогідний діагноз венозного тромбозу, слід поєднувати проведення ультрасонографії із застосуванням шкали Wells.

**Лікування венозного тромбозу.** За світовими рекомендаціями, 80 % хворих із ТГВ повинні отримувати АКТ. І лише у випадку, коли є протипоказання до неї, застосовують інші мето-

ди. Всі рекомендації, крім АКТ, мають низький рівень доказів: тромболізис, хірургічні втручання – ІІС, встановлення кава-фільтра – ІІВ.

Терміни початку АКТ досі є предметом обговорення. Згідно з рекомендаціями АССР 2015 р., АКТ необхідно проводити як початкову, продовжену (3 міс) або невизначено довго [9]. Встановлення тривалості АКТ і дозування антикоагулянта мають велике значення для прогнозу захворювання. Якщо передчасно відмінити АКТ або неправильно підібрати дозу препарату, то можливий рецидив, ТЕЛА, зокрема з летальними наслідками. Тому чітке дотримання лікарями, які призначають АКТ, розроблених рекомендацій – важлива умова.

Антикоагулянти призначають щонайменше на термін 3 міс у разі дистальних або проксимальних тромбозів зі з'ясованою причиною і на 6–12 міс – у разі ідіопатичних тромбозів. При онкологічних захворюваннях тривалість АКТ залежить від чинників ризику.

НОАК як первинну профілактику застосовують лише в ортопедії/травматології. У решті випадків ці препарати використовують для вторинної профілактики рецидивів та лікування.

За сучасними рекомендаціями застосування НОАК слід поєднувати з використанням НМГ, варфарину, АВК. Початкова доза відрізняється для різних препаратів. Наприклад, для апіксабану вона становить 10 мг двічі на добу. Така інтенсифікація лікування ТГВ на ранній стадії необхідна, оскільки на цьому етапі існує ризик рецидиву.

Відзначимо, що пацієнт потребує лікування не лише в стаціонарі, а й після виписування з клініки, що також зумовлено ризиком виникнення рецидиву.

Сьогодні отримано достатню доказову базу щодо застосування НОАК у пацієнтів з ТГВ. У дослідженні AMPLIFY показано ефективність апіксабану, порівнянню з такою варфарину та ноксапарину, при цьому відзначено зниження ризику великих кровотеч на 69 %. Фактично при тривалій терапії апіксабаном у дозі 2,5 мг двічі на добу частота кровотеч була зіставною з показником у групі плацебо [1].

Для лікування ТГВ апіксабан застосовують у дозі 10 мг двічі на добу протягом перших 7 днів, далі – 2,5 мг двічі на добу впродовж 3 міс; для профілактики рецидиву (вторинної профілактики) – у дозі 2,5 мг двічі на добу.

Поза чинними рекомендаціями поки що лишається питання тактики лікаря у випадку

виникнення венозного тромбозу в пацієнта з ФП, що приймає НОАК з метою профілактики інсульту. Чи має в цій ситуації відмінитися НОАК і замість нього призначатися парентеральний антикоагулянт – НМГ або фондапаринукс? Або може бути застосований альтернативний підхід – збільшення дози НОАК до такої, яка рекомендована для лікування венозних ТЕУ – наприклад, апіксабану з попередньої дози 5 мг двічі на добу до 10 мг двічі на добу протягом тижня, далі знову по 5 мг двічі на добу? Оскільки доцільність застосування останнього підходу може бути обґрунтована вищенаведеними результатами дослідження AMPLIFY, він, очевидно, повинен розглядатися як один із варіантів лікувальної тактики у згаданій клінічній ситуації.

Загальне правило, на якому наголошують усі рекомендації, – порівнювати ризик і користь препарату, що призначається. ІТСП у 2012 р. провели дослідження, в котрому показали, в яких ситуаціях краще застосовувати ті чи інші антикоагулянти. Так, при онкологічних захворюваннях доцільно застосовувати НМГ. Парентерально краще призначати ривароксабан і апіксабан. У випадку можливості застосування 1 раз на добу слід обирати ривароксабан, едоксабан, АВК. У разі печінкової недостатності, коагулопатії варто призначати НМГ; при нирковій недостатності, кліренсі креатиніну менше 30 мг/хв – АВК [9].

### **Сучасні аспекти використання антикоагулянтів у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії**

Проблема венозного тромбоемболізму актуальна як у нашій країні, так і в усьому світі. В Україні кількість хворих з цією патологією у 2000 р. становила, за даними літератури, 0,12 млн осіб, у США – 0,95 млн. До 2050 р. прогнозують збільшення цього показника вдвічі – до 0,23 та 1,8 млн осіб відповідно.

У клініку Інституту серця МОЗ України за останні два роки госпіталізовано 246 пацієнтів з ТЕЛА (125 (49,18 %) жінок і 121 (49,18 %) чоловіка) віком у середньому (53,3±0,9) року.

За результатами проведених обстежень (ангіопульмонографії, радіоізотопного дослідження функції легень) та лабораторних аналізів у пацієнтів розрізняли три форми захворювання: гостру ТЕЛА (у 69,1 %), рецидивну ТЕЛА (у 13 %) і хронічну посттромбоемболічну легенеvu гіпертензію (у 10,2 %); у 2 % діагноз ТЕЛА був сумнів-

ним (наведені показники зіставні з такими у світі). Ускладненнями ТЕЛА були ішемічна хвороба серця та ІМ (у 4 осіб), летальність становила 3,7 % (9 пацієнтів). Зазначені три форми ТЕЛА мають різний патогенез, який у подальшому визначає тактику лікування, зокрема застосування АТТ або АКТ. Наприклад, у разі гострої ТЕЛА у 52–53 % випадків проводили тромболізис, у хворих з рецидивною формою встановлювали қава-фільтр (якщо цього не було зроблено при першому епізоді), у разі хронічної посттромбоемболічної легеневої гіпертензії хворим лише встановлювали діагноз і виписували під спостереження інших спеціалістів.

Пацієнтів у більшості випадків госпіталізували за направленням лікувальних установ, невелику частку – бригадами швидкої допомоги та через самозвернення (слід зазначити, що дільничні або сімейні лікарі дуже рідко скеровували у стаціонар пацієнтів з підозрою на ТЕЛА). Тому час надходження від моменту початку захворювання становив 9–10 діб. На цьому етапі більшість лікувальних заходів малоефективні або і взагалі протипоказані.

Усі госпіталізовані мали супутню патологію: тромбофлебіт на стадії ремісії з реканалізацією тромбу (77 %), гострий тромбофлебіт (23 %), злоякісні новоутворення (4,9 %), травми, переломи (3,7 %), перенесені хірургічні втручання (2 %), ФП (3,3 %), патологічні пологи (1,6 %), фіброміому матки (1,2 %), цукровий діабет (1 %), ліпосакцію (0,5 %). Ці показники відповідають даним літератури.

Лікування описаної когорти пацієнтів становить значну проблему, оскільки навіть після успішно проведеної тромболітичної терапії, після курсу прийому НМГ і призначення НОАК у хворих при контрольному ехокардіографічному дослідженні тиск у легеневій артерії залишався підвищеним (близько 45 мм рт. ст.), і в подальшому з кожним роком він зростає. Тобто, виконання сучасних протоколів надання медичної допомоги у хворих з тромбоемболізмом не дозволяє досягти повної нормалізації показників гемодинаміки малого кола кровообігу.

Існує необхідність проведення вторинної профілактики шляхом призначення на амбулаторному етапі після перенесеної ТЕЛА лікарських препаратів з доведеною клінічною ефективністю – залежно від форми ТЕЛА. На жаль, на сучасному етапі немає чітких рекомендацій для

подальшого ведення хворих залежно від перенесеної форми ТЕЛА.

Ведення пацієнтів після виписування зі стаціонару – необхідна умова в лікуванні тромбоемболізму. Проте на сьогодні практично не сформована система етапного спостереження за хворими, які перенесли ТЕЛА, не визначені лікувальні установи, які проводять моніторинг таких осіб.

Незважаючи на діагностичні можливості (достатню кількість у лікувальних закладах комп'ютерних томографів, апаратів для ехокардіографії), практичні лікарі рідко на амбулаторному етапі діагностують ТЕЛА, і тим більше не можуть визначити різні патогенетичні форми цього захворювання для проведення індивідуалізованої терапії.

## Висновки

Хворі з тромбозами різної локалізації – тромбоемболією легеневої артерії, ішемічним інсультом, тромбозом глибоких вен – часто мають поєднану патологію, і їх лікування потребує залучення різних спеціалістів. Такі пацієнти мають високий ризик виникнення рецидиву захворювання, а отже питанням вторинної профілактики, зокрема застосуванню нових пероральних антикоагулянтів, слід приділяти велику увагу. Серед зазначених препаратів велика доказова база отримана для апіксабану. Терапія апіксабаном не лише ефективна, безпечна, а й економічно доцільна в різних групах хворих, що може сприяти його широкому застосуванню в повсякденній клінічній практиці. Важлива роль відводиться амбулаторному спостереженню за хворими з перенесеними тромбоемболіями після виписування зі стаціонару.

**Конфлікт інтересів.** Статтю надруковано за підтримки компанії Pfizer.

WUKAPI0316024

## Література

1. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al., for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
2. Blandino A., Bianchi F., Biondi-Zoccai G. et al. Apixaban for periprocedural anticoagulation during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 1691 patients // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2016. – May 23. [Epub ahead of print].

3. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364.– P. 806–817.
4. Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M.C. et al., for ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial // *Lancet Neurol.*– 2012.– Vol. 11 (6).– P 503–511.
5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 981–992.
6. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 1864–1872.
7. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.*– 2015.– Vol. 17 (10).– P. 1467–1507.
8. January C.T., Wann I.S., Alpert J.S. et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 64 (21).– P. 2246–2280. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
9. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report // *CHEST.*– 2016.– Vol. 149 (2).– P. 315–352.
10. Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al. Management of anti-thrombotic 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.*– 2014.– Vol. 35.– P. 3155–3179.
11. McMurray J.J., Ezekowitz J.A., Lewis B.S. et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Circ. Heart Fail.*– 2013.– Vol. 6 (3).– P. 451–460. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
12. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al., ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.*– 2009.– Vol. 374 (9683).– P. 29–38. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60738-8.
13. Nagao T., Inden Y., Shimano M. et al. Efficacy and safety of apixaban in the patients undergoing the ablation of atrial fibrillation // *Pacing. Clin. Electrophysiol.*– 2015.– Vol. 38 (2).– P. 155–163. doi: 10.1111/pace.12553.
14. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123 (2).– P. 131–136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
15. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al., RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32 (22).– P. 2781–2789. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.
16. Paciaroni M., Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation // *Thromb. Haemost.*– 2014.– Vol. 111 (1).– P. 14–18.
17. Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D. et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit // *Ann Intern Med.*– 2005.– Vol. 143 (4).– P. 241–250.
18. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet.*– 2014.– Vol. 383 (9921).– P. 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

Надійшла 6.07.2016 р.

## Персонифицированный подход к профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.Н. Коваленко<sup>1</sup>, А.Н. Пархоменко<sup>1</sup>, Л.Г. Воронков<sup>1</sup>, Л.А. Дзяк<sup>2</sup>, О.С. Сычев<sup>1</sup>, Ю.И. Карпенко<sup>3</sup>, А.И. Ячник<sup>4</sup>, Л.М. Чернуха<sup>5</sup>, О.И. Иркин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днипро

<sup>3</sup> Одесский национальный медицинский университет

<sup>4</sup> ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

<sup>5</sup> ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», Киев

Статья посвящена вопросам диагностики, лечения и вторичной профилактики тромбоэмболий с позиций специалистов разного профиля – кардиологов, неврологов, сосудистых хирургов, пульмонологов. Охарактеризованы особенности применения антикоагулянтной терапии в лечении и профилактике тромбоэмболий. Представлена доказательная база по использованию новых пероральных антикоагулянтов у больных с тромбоэмболией легочной артерии, ишемическим инсультом, тромбозом глубоких вен, которые часто имеют сочетанную патологию, в том числе фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность и др. Подчеркнута важность наблюдения за больными с успешно пролеченными тромбоэмболиями после выписки из стационара.

**Ключевые слова:** системные тромбоэмболии, антикоагулянтная терапия, новые пероральные антикоагулянты, аписабан.

## **Personified approach to the prevention and treatment of the thromboembolic complications in patients with cardiovascular diseases**

V.M. Kovalenko<sup>1</sup>, O.M. Parkhomenko<sup>1</sup>, L.G. Voronkov<sup>1</sup>, L.A. Dziak<sup>2</sup>, O.S. Sychov<sup>1</sup>,  
Yu.I. Karpenko<sup>3</sup>, A.I. Yachnik<sup>4</sup>, L.M. Chernukha<sup>5</sup>, O.I. Irkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> *Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine*

<sup>3</sup> *Odesa State Medical University*

<sup>4</sup> *National Institute Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

<sup>5</sup> *O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The article is devoted to the diagnosis, treatment and secondary prevention of thromboembolism from position of different specialists – cardiologists, neurologists, angiosurgeons, pulmonologists. The possibilities of anticoagulant therapy in the treatment and prevention of thromboembolism are shown. The evidence base regarding usage of new oral anticoagulants in patients with pulmonary thromboembolism, ischemic stroke, deep vein thrombosis, often having concomitant pathology, such as atrial fibrillation or heart failure, is provided. The importance of the follow-up in patients with successfully treated thromboembolism is emphasized.

**Key words:** systemic thromboembolism, anticoagulant therapy, new oral anticoagulants, apixaban.