

noncompaction cardiomyopathy. *Nature Med.* 2013; 19: 193-201.

21. Maltagliata A., Peri M. Isolated noncompaction of the myocardium. Multiplane transesophageal echocardiography diagnosis in adult. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2000; 13: 1047-1049.

22. Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernandez X., et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1953-1961.

23. Morita H., Rehm H. L., Menesses A., et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *New Eng. J. Med.* 2008; 358: 1899-1908.

24. Natasha Damósio Fairbanks Barbosa, Estela Azeka, Vera Demarchi Aiello et al. Isolated left ventricular noncompaction: unusual cause of decompensated heart failure and indication of heart transplantation in the early infancy - case report and literature review. *CLIN-ICS.* 2008; 63(1): 136-9.

25. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000; 36: 493-500.

26. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders - <http://omim.org/> : Copyright® 1966-2014 Johns Hopkins University — Режим доступу: <http://omim.org/phenotypicSeries/604169>. - Left ventricular noncompaction – 604169.

27. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 15: 101–5.

28. Postma A. V., van Engelen K., van de Meerakker J., et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4: 43-50.

29. Probst S., Oechslin E., Schuler P., et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4: 367-374.

30. Sasse-Klaassen S., Probst S., Gerull B., et al. Novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11p15. *Circulation.* 2004; 109: 2720-2723.

31. Sasse-Klaassen, S., Gerull B., Oechslin E., et al. Isolated non-compaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 119A: 162-167.

32. Seale P., Bjork B., Yang W., Kajimura S., et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature.* 2008; 454: 961-967.

33. Soemedi R. et al. DPhenotype-Specific Effect of Chromosome 1q21.1 Rearrangements and GJA5 Duplications in 2436 Congenital Heart Disease Patients and 6760 Controls. *Human Molecular Genetics.* 2012; 1:21(7):1513-20.

34. Stollberger C., Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation

/noncompaction. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2004; 17: 91-100.

35. Toyono M., Kondo C., Nakajima Y. et al. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular noncompaction. *Heart.* 2001; 86: e4.

36. Tsui K.L., Chan K.K., Leung T.C. et al. Isolated ventricular noncompaction presenting with ventricular tachycardia. *Hong Kong Med J.* 2003; 9:137-140.

37. Uro-Coste E., Arne-Bes M.-C., Pellissier J.-F., et al. Striking phenotypic variability in two familial cases of myosin storage myopathy with a MYH7 leu1793pro mutation. *Neuromusc. Disord.* 2009; 19: 163-166.

38. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation.* 2004; 109 (24): 2965–71.

39. Xing Y., Ichida F., Matsuoka T., et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Molec. Genet. Metab.* 2006; 88: 71-77.

Середюк Н.М., Василюк С.Я., Бензар М.Р.

Левожелудочковая некомпактная кардиомиопатия

Кафедра внутренней медицины № 2 и медсестринства
ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»
siversan@gmail.com

Резюме: Левожелудочковая некомпактная кардиомиопатия - это генетическая кардиомиопатия, которая характеризуется нарушением эндомиокардиального морфогенеза, гипертрофией и гипокинезией миокарда левого желудочка, его чрезмерной трабекулярностью и образованием широких межтрабекулярных полостей.

Ключевые слова: левожелудочковая некомпактного кардиомиопатия, клиника, диагностика, лечение.

N.M. Serediuk, S.Ya. Vasyliuk, M.R. Benzar

Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy

Department of Internal Medicine No.2 and Nursing
Ivano-Frankivsk National Medical University
siversan@gmail.com

Abstract. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy is a genetic cardiomyopathy, which is characterized by impaired endomyocardial morphogenesis, hypertrophy and left ventricular hypokinesia, its excessive trabeculation and the formation intertrabeculating cavities.

Keywords: left ventricular noncompaction cardiomyopathy, symptoms, diagnosis, treatment.

Надійшла 31.03.2014 року.

УДК:615.273+616-08+616.12-008.313

Середюк Л.В., Середюк Н.М.

Нові оральні антикоагулянти в лікуванні хворих на фібриляцію передсердь

Кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства (зав. каф.-проф. І.П.Вакалюк)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Нові оральні антикоагулянти є важливими фармпрепаратами для профілактики інсульту та системних емболій у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь. Донедавна для запобігання та лікування тромбоемболій у хворих з фібриляцією передсердь застосовувалися антагоністи вітаміну К, зокрема, варфарин. Разом з тим вузьке терапевтичне вікно, потреба довічного моніторингу коагуляції та негативна взаємодія з багатьма харчовими продуктами і фармпрепаратами обмежує його використання. До того ж тривале вживання варфарину та його антагонізм щодо вітаміну К, який є регулятором елімінації кальцію з організму, може сприяти кальцинозу коронарних артерій та клапанного апарату серця. У зв'язку з цим в сучасних умовах активно застосовують

нові оральні антикоагулянти — дабігатран, ривароксабан, апіксабан. Їх ефективність та безпечність доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях: RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE.

Ключові слова: фібриляція передсердь, системна емболія, інсульт, нові оральні антикоагулянти.

Поширеність фібриляції передсердь в розвинених країнах світу сягає 1,5-2%, середній вік хворих неухильно зростає (75- 85 років). Ця аритмія збільшує ризик інсульту в 5 разів, а застійної серцевої недостатності - в 3 рази [1]. Довгий час для попередження фатальних емболій у хворих з ФП

використовували похідні кумарину (пелентан), синкумар та інданідон (фенілін). Відтак таким препаратом став антагоніст вітаміну К варфарин. Вони були стандартними оральними антикоагулянтними препаратами, які використовувалися більше, ніж половину століття для запобігання та лікування тромбоемболій у хворих з фібриляцією передсердь [2]. При цьому були спроби замінити оральні антикоагулянти антитромбоцитарним засобом аспірином (ацетилсаліциловою кислотою). Однак незабаром з'ясувалося, що терапія антагоністами вітаміну К є більш ефективною, ніж аспіринотерапія. Разом з тим вузьке терапевтичне вікно, потреба довічного моніторингу коагуляції (INR-міжнародний нормалізований індекс), взаємодія з харчовими продуктами та багатьма фармпрепаратами [аспирин, аміодарон, гепарин, дігоксин, ловастатин, симвастатин, омепразол, глюкокортикоїди, хінідин, ципрофлоксацин та інші посилюють ефекти варфарину при одночасному прийомі] обмежували широке застосування варфарину [3,4]. До того ж при лікуванні варфарином з обережністю слід вживати в їжу такі продукти як: авокадо, капусту броколі, цибулю, коріандр, брюссельську і качану капусту, салат-латук, оливкову олію, зелену гірчицю, петрушку, горох, фісташки, зелений шпинат, червоні морські водорості, листя чаю (але не чай-напій), зелень ріпи, крес-салат, огіркову шкірку, цикорій, ківі, м'ята.

Є інформація про те, що варфарин індукує кальциноз коронарних артерій та клапанного апарату серця, оскільки є антагоністом вітаміну К, який необхідний для елімінації кальцію з організму [Середюк Н.М., Федорченко М.В., Галюк Н.М., 2013]. Нові оральні антикоагулянти (дабігатран, ривароксабан та апіксабан), стали альтернативою варфарину для запобігання випадків інсульту у хворих з фібриляцією передсердь [5]. У 2010 році ESC-AF (Керівництво з управління фібриляцією передсердь) вперше опублікувало інформацію про нові антикоагулянти для хворих з неклапанною фібриляцією передсердь [1]. Рандомізованими клінічними дослідженнями (РКД) нових оральних антикоагулянтів вважаються RE-LY [6,7,8], ROCKET-AF [9], AVERROES щодо зниження ризику розвитку емболічного інсульту в хворих з ФП, а також ARISTOTLE щодо кровотеч та загальної смертності [10]. Для попередження інсульту у пацієнтів з ФП нові оральні антикоагулянти ділять на два класи: нові оральні тромбінові інгібітори (дабігатран) та оральні прямі інгібітори Ха фактора (ривароксабан, апіксабан) [1]. На відміну від АВК, які блокують утворення активних вітаміну К-залежних коагуляційних факторів [II, VII, IX, X та протеїнів C і S], нові оральні антикоагулянти блокують активність гемоккоагуляційного каскаду [2,14,15]. В рандомізованому дослідженні RE-LY порівняли дві дози дабігатрану - 110 мг та 150 мг 2 рази на день проти варфарину в дозі, що узгоджувалася із значеннями INR. При лікуванні варфарином завдання полягало в тому, щоб значення INR знаходилося в межах 2,0-3,0. РКД RE-LY довело, що обидві дози дабігатрану не поступаються варфарину стосовно попередження інсульту та системної емболії. При цьому з'ясувалося, що дабігатран у дозі 150 мг переважає варфарин за ефективністю щодо первинної кінцевої точки (інсульт або системна емболія), а у дозі 110 мг переважає по відношенню до кровотеч [6,7,8]. У групі хворих з дозою дабігатрану 150 мг 2 рази на день значно зменшився ризик виникнення ішемічного інсульту, судинної (P=0,04) та загальної смертності (P=0,0051) [12]. Питомна вага побічних ефектів, що призводили до припинення лікування, становила 21% для хворих групи дабігатрану в дозі 150 мг проти 16% для хворих групи варфарину [13]. Проте дабігатран краще всмоктується в кислому середовищі. З метою поліпшення біодоступності дабігатрану капсули препарату покриті спеціальними винними гранулами [14,15]. Можливо саме з цим зв'язано зростання випадків шлунково-кишкових проявів (диспепсія, нудота, біль у надчреві, шлунково-кишкова кровотеча, діарея) при застосуванні дабігатрану [13]. Разом з тим доведено, що дабігатран не

проявляє гепатотоксичності [14,16]. K.Uchino і A.V. Hernandez (2012) опублікували результати мета-аналізу дослідження дабігатрану з участю 30000 хворих з фібриляцією передсердь та венозною тромбоемболією. При цьому дабігатран достовірно знижував ризик смертності (11%) [17]. З огляду на те, що дабігатран інгібує тромбін він зберігає при цьому деякі гемостатичні механізми на ранніх етапах коагуляційного каскаду, знижуючи при цьому ризик кровотечі. Лікування хворих з фібриляцією передсердь дабігатраном в дозі 110 мг 2 рази на день викликали такі ж ефекти, як й при лікуванні варфарином. Однак в групі дабігатрану - 110 мг 2 рази на день рідше спостерігалися випадки крововиливів, ніж в дозі дабігатрану 150 мг 2 рази на день [2,7]. Базуючись на результатах дослідження (RE-LY), дабігатран був схвалений Європейським Агенством з лікарських засобів (ЄАЛЗ). У багатьох країнах світу він рекомендований для профілактики інсульту та системної емболії. В якості факторів ризику ЄАЛЗ пропонує відносити такі, як перенесений інсульт, ТІА (транзиторна ішемічна атака), системну емболію, ФВ ЛПШ <40%, симптомну серцеву недостатність, вік >75 років або вік >65 років, цукровий діабет, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію [16]. РКД ROCKET-AF охопило 14264 пацієнтів з високим ризиком фібриляції передсердь. При цьому лікування ривароксабаном проводили в дозі 20 мг, а у пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-49 мл/хв – в дозі 15 мг на день проти варфарину (INR 2,0-3,0). З'ясувалося, що ривароксабан не поступався варфарину щодо первинної кінцевої точки (інсульту чи системної емболії). Відтак при застосуванні ривароксабану спостерігалось значне зменшення випадків геморагічного інсульту і внутрішньочерепних крововиливів.

Щодо кровотеч, як первинної кінцевої точки, то в групі ривароксабану виявлено значне зменшення фатальних кровотеч. Разом з тим спостерігалось деяке збільшення шлунково-кишкових та кровотеч, що вимагали переливання крові [9]. Асоціація кардіологів України (2013) рекомендує також застосовувати ривароксабан в дозі 2,5 мг 2 рази на день хворим з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST з метою зменшення частоти випадків серцево-судинної та загальної смертності, інсульту, повторного інфаркту міокарду. В постінфарктному періоді хворим, яким здійснене черезшкірне коронарне втручання із стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії, рекомендують ривароксабан в дозі 2,5 мг 2 рази на день упродовж 12 місяців поспіль в доповнення до аспірину або клопідогреду в складі подвійної антитромботичної терапії. Застосування ривароксабану у хворих з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну <80 і >30 мл/хв) корекції дози не потребує. В разі ж зниження ШКФ <30 і <15 мл/хв. Необхідно зменшити дозу або відмінити препарат. Результати РКД AVERROES довели ефективність ще одного нового антикоагулянта-апіксабану. Дане дослідження охопило 5999 пацієнтів з фібриляцією передсердь. Апіксабан призначали в дозі 5 мг 2 рази на день, а хворим старше 80 років, вагою <60 кг, та з рівнем сироваткового креатиніну >133 мкмоль/л по 2,5 мг 2 рази на день. Безпечність застосування порівнювали з аспірином у дозі 81-324 мг 1 раз на день. Після одного року спостереження, дослідження було зупинено достроково, оскільки у пацієнтів групи апіксабану виявлено значне зниження ризику виникнення інсульту та системної емболії порівняно з групою, що приймали аспірин [10]. Встановлено, що ризик тимчасового припинення лікування в групі апіксабану на 12% нижче, ніж в групі аспірину (відносний ризик в групі апіксабану склав 0,88 (95% CI 0,78-0,99; P=0,03). Значно менше хворих групи апіксабану, ніж аспірину, мали серйозні несприятливі ефекти (22% проти 27%, P<0,001). Крім того, в хворих, що приймали апіксабан, зменшилися випадки судинних розладів центральної нервової системи. У дослідженні вивчався також вплив апіксабану на функціональний стан печінки.

При цьому встановлено що, рівні АсАТ і АлАТ були вищими в групі апіксабану у 3 рази [18,19,20]. З'ясувалося, що для запобігання інсульту апіксабан є значно ефективнішим, ніж аспірин [21].

С.В.Granger, J.H.Alexander, J.J.V.McMurray (2011) опублікували дані РКД **ARISTOTLE**, в якому порівнювалася ефективність апіксабану та варфарину. Апіксабан призначили в дозі 5 мг 2 рази на день, а пацієнтам > 80 років, вагою <60кг, з рівнем сироваткового креатиніну >133мкмоль/л дозі 2,5мг 2 рази на день та варфарин з контролем INR (2.0-3.0). Це дослідження охопило 18201 пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. У дослідженні виявлено, що застосування апіксабану порівняно з контрольованим прийомом варфарину (INR 2.0-3.0) сприяє значному зниженню кількості випадків масивних кровотеч, загальної смертності, ризику виникнення геморагічного інсульту. При цьому апіксабан хворі переносили краще, ніж варфарин [22]. Близько третини хворих ФП із ризиком інсульту віддають перевагу аспірин, а не АВК [23,24,25]. Доведено що, аспірин зменшує ризик виникнення інсульту у хворих з ФП майже на 20%. Зазвичай аспірин призначають у тих випадках, коли антагоністична терапія вітаміну К не ефективна або є непереносимість антитромбінових засобів [26]. Самостійну терапію аспірином тепер не застосовують, проте широко використовують його в комбінації з клопідогрелем (інгібітором рецепторів P2Y12). В такому разі ризик інсульту знижується на 28%, але в той час збільшується небезпека кровотеч, що доведено в РКД ACTIVE-A [21,27]. R.Hart, S.Connolly, J.Pogue (2006) опублікували результати в яких порівнювалася ефективність антагоністу вітаміну К і аспірин. При цьому з'ясувалося, що АВК зменшували ризик інсульту на 39%. В той же час результати мета-аналізу довели, що терапія антагоністом вітаміну К у порівнянні з аспірином, подвоїла ризик внутрішньочерепного крововиливу [26,28]. Доведено також, що терапія АВК у порівнянні з клопідогрелем в поєднанні з аспірином більше, ніж в 2 рази збільшила ризик геморагічного інсульту [29]. Ці порівняння доводять, що апіксабан є більш ефективний, ніж клопідогрель в поєднанні з аспірином [30]. При цьому не встановлено значного збільшення ризику основних кровотеч при застосуванні апіксабану в порівнянні з аспірином [31]. В даному дослідженні апіксабан в порівнянні з аспірином зменшив ризик виникнення ішемічного інсульту на 60% [32]. Є повідомлення, що у хворих на ФП, які мають високий ризик інсульту, терапія АВК не виправдана. Апіксабан в порівнянні з аспірином, істотно ефективніше знижує ризик інсультів без істотного ризику кровотеч. Таким чином, клінічна користь апіксабану у хворих була суттєвою. Нові оральні антикоагулянти, довели свою ефективність й безпечність і в інших клінічних дослідженнях. Тому хворим з неклапанною ФП рекомендують їх застосовувати, але з обов'язковим дотриманням певних вимог. Застосування нових оральних антикоагулянтів у хворих старшого віку з супутніми захворюваннями спричинює певні проблеми, оскільки жоден з нових оральних антикоагулянтів не має антитоду [33,34]. Лікування новими оральними антикоагулянтами, має важливе значення ще й тому, що вони мають короткий період напіврозпаду (5-17 год), і тому пропущена навіть одна доза препарату суттєво зменшує антикоагуляційний захист. Необхідно звернути увагу й на ниркову екскрецію, дослідження якої є обов'язковим для всіх нових оральних антикоагулянтів, особливо дабігатрану. Обстеження ниркової функції обов'язкове як у хворих із зниженою ШКФ (50-79мл/хв), так і з нормальною ШКФ (>80мл/хв) [35]. Таким чином, нові оральні антитромботичні препарати порівняно з антагоністом вітаміну К довели свою ефективність в РКД [8].

Висновки

1. У хворих з неклапанною фібриляцією передсердь для попередження інсульту можуть бути застосовані аспірин з

клопідогрелем, або антагоніст вітаміну К-варфарин. Аспірин в поєднанні з клопідогрелем суттєво (на 28%), зменшує ризик інсульту, але збільшує ризик кровотеч. Терапія антагоністом вітаміну К (варфарином), порівняно з аспірином, подвоює ризик внутрішньочерепного крововиливу (геморагічного інсульту). Більш ефективними є нові оральні антикоагулянти дабігатран, ривароксабан, апіксабан.

2. Доповнення до аспірини або клопідогрелю нового орального антикоагулянта ривароксабану може бути використано у хворих на гострий інфаркт міокарда після відміни гепаринів в дозуванні по 2,5мг 2 рази на день упродовж року з метою зменшення частоти випадків серцево-судинної та загальної смертності, повторного інфаркту міокарда та попередження інсульту.

3. Новий оральний антикоагулянт дабігатран, порівняно з варфарином, зменшує ризик виникнення геморагічного та ішемічного інсульту (RE-LY: 1,11% проти 1,69%).

4. Апіксабан, порівняно з аспірином, на 60% зменшує ризик ішемічного інсульту і суттєво не збільшує ризик геморагічного інсульту.

Література

1. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al. // *Europace*. – 2010. – Vol. 12. – P. 1360-1420.
2. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation -Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E.M. Antman et al. // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 160. – P. 635-641.
3. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. Ansell, J. Hirsh, E. Hylek et al. // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – P. 160-198.
4. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in United States / W.L. Baker, D.A. Cios, S.D. Sander et al. // *Journal of Managed Care Pharmacy*. – 2009. – Vol. 15. – P. 244-52.
5. Baker W. L., Phung O.J. et al. Showing results for systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation -2012 // *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2012. – Vol. 5(5). – P. 711-9.
6. Newly identified events in the RE-LY trial / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf. et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1875-1876.
7. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial / S.H. Hohnloser, J. Oldgren, S. Yang et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 669-676.
8. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – P. 139-1151.
9. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – P. 883-891.
10. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, J. Eikelboom, C. Joyner et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2011. Vol. 364. – P. 806-817.
11. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease / I. Ahrens, G.Y. Lip, K. Peter et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 104. – P. 49-60.
12. RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial / J. Oldgren, M. Alings, H. Darius, H.C. Diener // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 155. – P. 660 – 667.
13. Pradaxa (dabigatran etexilate). prescribing information. Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc., Ridgefield, CT, USA 2010.
14. Schaefer H.J., Leung W., Wu L. (2014) Translational insights into traumatic brain injury occurring during dabigatran or warfarin anticoagulation // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*.

15. Unanswered Questions in Patients With Concurrent Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome / D. S. Ice, T.A. Shapiro, M. Eric // *The American Journal of Cardiology*. – Vol. 113. – P. 5, 888-896.
16. Lip G.Y, Lane D.A. et al. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? // *American Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 123. – P. 785-789.
17. Uchino K., Hernandez A.V. et al. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials // *Archives of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 172. – P. 397-402.
18. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trial translate into clinical practice? / A.S. Go, E.M. Hylek, Y. Chang et al. // *Journal of the American Medical Association*. – 2003. – Vol. 290. – P. 2658-92.
19. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A.J. Camm et al. // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26. – P. 2422-34.
20. Birman-Deych E., Radford M.J. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1070-4.
21. Eikelboom J.W., Weitz J.I. et al. New anticoagulants // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1523-32.
22. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – P. 981-992.
23. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke // E.L. Glader, M. Sjolander, M. Eriksson et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 397-401.
24. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation / M.C. Fang, A.S. Go, Y. Chang et al. // *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2010. – Vol. 3. – P. 624-31.
25. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 146. – P. 857-67.
26. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – P. 2066-78.
27. Adjusted -dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients atrial fibrillation / R. Hart, L.A. Pearce, I.M. Aguilar et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 147. – P. 590-2.
28. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Vascular Event (ACTIVE W): a randomized controlled trial / S. Connolly, J. Pogue, R. Hart et al. // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1903-12.
29. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale / R.D. Lopes, J.H. Alexander, S.M. Al-Khatib et al. // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 159. P. 331-9. Erratum, *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 159. – P. 1162.
30. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas / R.G. Hart, S.B. Tonarelli, L.A. Pearce et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1588-93.
31. Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study experience / D.G. Wyse, A. Slee, A.E. Epstein et al. // *Heart Rhythm*. – 2004. – Vol. 1. – P. 531-7.
32. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation / G.Y. Lip, T.B. Larsen, F. Skjoth et al. // *Journal of the American Col-*

lege of Cardiology. – 2012. – Vol. 60. – P. 738-746.

33. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 105. – P. 735-736.

34. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay / Y.C. Barrett, Z. Wang, C. Frost et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 104. – P. 1263-1271.

35. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study / A. Banerjee, D.A. Lane, C. Torp-Pedersen et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 107. – P. 584-589.

Середюк Л.В., Середюк Н.М.

Новы оральны антикоагулянты в лечении больных с фибрилляцией предсердий

Резюме. Новые оральные антикоагулянты важные фармпрепараты для профилактики инсульта и системных эмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. До недавнего времени для предотвращения и лечения тромбоемболий у больных с фибрилляцией предсердий применялись антагонисты витамина К, в частности, варфарин. Вместе с тем узкое терапевтическое окно, потребность пожизненного мониторинга коагуляции и отрицательное взаимодействие с многими пищевыми продуктами и фармпрепаратами ограничивает его использования. К тому же длительное употребление варфарина и его антагонизм в отношении витамина К, который является регулятором элиминации кальция из организма, может способствовать кальцинозу коронарных артерий и клапанного аппарата сердца. В связи с этим в современных условиях активно применяют новые оральные антикоагулянты — дабигаатран, ривароксабан, аликсабан. Их эффективность и безопасность доказана в рандомизированных клинических исследованиях: RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, системная эмболия, инсульт, новые пероральные антикоагулянты.

L.V. Serediuk, N.M. Serediuk

New Oral Anticoagulants in the Treatment of Patients with Atrial Fibrillation

Department of Internal Medicine №2 and Nurses (head of the department - prof.I.P.Vakaliuk)

“National Medical University of Ivano-Frankivsk”

Abstract. New oral anticoagulants are important pharmaceuticals for prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation patients. Recently for prevention and treatment of thromboembolism in atrial fibrillation patients antagonists vitamin K, in particular warfarin were used. However, narrow therapeutic window, the need for lifelong monitoring of coagulation and negative interactions with many food products and pharmaceuticals reduces its use. Besides, long-term use of warfarin and its antagonism against vitamin K, which is the regulator of elimination of calcium from the body, can cause calcification of the coronary arteries and valvular heart. In connection with this new oral anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban, apixaban are actively used in modern conditions. Their efficacy and safety is proved in randomized clinical trials: RF-LY, ROCKET -AF, ARISTOTLE.

Keywords: atrial fibrillation, systemic embolism, stroke, new oral anticoagulants.

Надійшла 05.05.2014 року.