

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Медичний інститут

**Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти
УДК:616.12-008.313- 06:616.15-008.815- 085.273.53(043.3)**

Романюк Софія Анатоліївна

**Оптимізація антикоагулянтної терапії у
пацієнтів з фібриляцією передсердь**

Спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

**Науковий керівник:
професор, доктор медичних наук
Приступа Людмила Никодимівна**

Суми-2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1. Виявлення ФП. Механізм розвитку. Її типи	9
1.2. Стратегія ведення хворих з ФП.	14
1.3. Стратифікація ризику інсульту та тромбоемболій.	15
1.3. Стратегія ведення та терапія при ФП.	19
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	29
2.1. Клінічна характеристика хворих.	29
2.2. Методи дослідження.	30
2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження.	34
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	36
3.1. Результати клінічних обстежень.	36
3.2. Результати лабораторних та інструментальних досліджень.	44
3.3. Результати генетичного дослідження.	46
ВИСНОВКИ.....	48
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	49
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АВК – антагоніст вітаміну К
- АГ – артеріальна гіпертензія
- ГКС – гострий коронарний синдром
- ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку
- ЕКГ – електрокардіограма
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ЄАК – Європейська асоціація кардіологів
- ІІ – ішемічний інсульт
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КДО – кінцевий діастолічний об'єм
- КДТ – кінцевий діастолічний тиск
- КПС – кардіоверсія постійним струмом
- КСО – кінцевий систолічний об'єм
- ЛП – ліве передсердя
- ЛШ – лівий шлуночок
- МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
- НОАК – нові оральні антикоагулянти
- ОАП – оральні антикоагулянтні препарати
- СДШ – систолічна дисфункція шлуночків
- СН – серцева недостатність
- ТЕЕхоКГ – трансезофагеальна ехокардіографія
- ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
- ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення
- ФВ – фракція викиду
- ФК – функціональний клас
- ФР – фактори ризику
- ФП – фібриляція передсердь
- ХХН – хронічна хвороба нирок

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЧТД – час в терапевтичному діапазоні

CCS-SAF – Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation

EHRA – European Heart Rhythm Association

ВСТУП

Актуальність

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеним хронічним порушенням ритму серця, яке зустрічається у 1–2% людей у загальній популяції.

На сьогоднішній день від цієї аритмії страждають понад 6 мільйонів європейців, і очікується, що за наступні 50 років захворюваність на ФП стане принаймні удвічі вищою, враховуючи постаріння населення.

ФП у 5 разів збільшує ризик розвитку інсульту, і кожен п'ятий випадок інсульту обумовлений цією аритмією. Як наслідок, ризик смерті від інсульту, обумовленого ФП, вдвічі вищий, а вартість лікування такого пацієнта зростає у 1,5 рази [42].

ФП асоціюється зі значним ризиком тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), серед яких ішемічний інсульт (ІІ) становить 91%. Частота ішемічного інсульту (ІІ) у хворих на ФП у 2 - 7 разів перевищує цей показник у пацієнтів без ФП [56]. На сьогоднішній день непрямі антикоагулянти є препаратами вибору для профілактики ІІ та системних тромбоемболій при ФП. При метааналізі шести досліджень виявлено зниження відносного ризику інсульту на 62% у разі використання варфарину [22]. Але, незважаючи на переконливу ефективність варфарину у профілактиці ТЕУ при ФП, у реальному житті менше половини хворих отримують від лікаря таке призначення. Частота призначення оральних антикоагулянтів у країнах Європи становить від 15,5% до 78,8% і лише 51% пацієнтів отримують цю терапію. [24].

Серед причин – розвиток геморагічних ускладнень, неможливість адекватного лабораторного контролю коагулопатії. Саме тому проблема антикоагулянтної терапії з урахуванням критеріїв ризику залишається актуальною. Дослідження останніх років показують, що профілактика ТЕУ може мати більше значення для продовження життя, ніж антиаритмічна терапія, яка спрямована на підтримку синусового ритму. Застосування в потрібних випадках антикоагулянтних препаратів допомагає істотно зменшити ризик несприятливого ре-

зультату у хворих з будь-якою формою ФП. Як і застосування багатьох інших профілактичних засобів, антикоагулянте лікування засноване на балансі запобігання тромбоемболій і ризик ускладнень у вигляді кровотеч. Саме тому ключовим питанням є виділення хворих, що мають високий ризик ТЕУ, і тих, у кого трапляється підвищений ризик кровотеч. Тому оцінка ризику ТЕУ у конкретного хворого з ФП дуже важлива для прийняття рішення про необхідність вибору тієї чи іншої схеми лікування [35].

При наявності одного і більше факторів ризику, хворим з ФП необхідна тривала терапія антагоністами вітаміну К (АВК) або новими оральними антикоагулянтами (НОАК). На сьогоднішній день варфарин є основним антикоагулянтним препаратом непрямої дії в профілактиці ТЕУ у пацієнтів з ФП різного генезу. Однак необхідність жорсткого контролю показників міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), залежність ефективності препарату від раціону харчування послужили приводом для розробки і пошуку НОАК [47].

Мета нашого дослідження полягає у вивченні поширеності тромбоемболічних і геморагічних ускладнень у пацієнтів з неклапанною ФП та оптимізації антикоагулянтної терапії.

Завдання роботи

1. Оцінити перебіг захворювання у хворих з ФП при застосуванні антикоагулянтної терапії.
2. Порівняти частоту тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів, які отримували варфарин та у тих, які приймали апіксабан.
3. Порівняти ризик кровотеч у пацієнтів на варфарині та апіксабані.
4. Вивчити ефективність та безпечність нового антикоагулянтного препарату та антагоніста вітаміну К.
5. Оцінити безпечність варфарину на молекулярному рівні.

Об'єкт дослідження:

- Антикоагулянтна терапія хворих з фібриляцією передсердь.

Предмет дослідження:

- особливості перебігу ФП на фоні лікування варфарином чи апіксабаном;
- зміни ДНК у хворих контрольної групи та хворих при лікуванні варфарином.

Методи дослідження: загальноприйняті клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження для діагностики ФП, оцінка діагностичного моніторингування ЕКГ та Ехо-ЕКГ у стаціонарних хворих, вивчення ступеня частоти і форми фібриляції передсердь, факторів ризику, оцінка ефективності лікування цих хворих, електрофорез ДНК, статистичні (визначення t-критерію Стьюдента, коефіцієнта кореляції).

Наукова новизна роботи

Вперше було виявлено перевагу лікування апіксабаном у італійців відносно ризику інсультів та кровотеч порівняно з лікуванням варфарином в українців.

Вперше був проведений аналіз ДНК молекул у хворих при застосуванні варфарину за допомогою гелю-електрофарезу.

Практичне значення отриманих результатів

1. Пацієнти із фібриляцією передсердь потребують своєчасної корекції медикаментозного лікування задля забезпечення належного контролю за перебігом і попередження тромбоемболічних ускладнень.
2. Індивідуальна оцінку ризику ТЕУ може бути менш актуальною при регулярному використанні апіксабану, ніж при застосуванні варфарину.
3. Визначення впливу варфарина на молекулярному рівні допоможе краще зрозуміти антикоагулянтну дію препарата та його безпечність.

Особистий внесок здобувача

Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі: проаналізовано 59 сучасних літературних джерел, доведена пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження. Автор самостійно проводила формування груп хворих, клінічні обстеження, збір матеріалу, первинну обробку результатів клінічних та

інструментальних досліджень. Під керівництвом доктора медичних наук, професора Приступи Л.Н. проведений статистичний аналіз результатів, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, котрі відображено в опублікованих працях. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини післядипломної освіти на базі терапевтичного відділення КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», кардіологічного відділення КЗ «Сумська міська клінічна лікарня №1» та на базі «Кардіологічного диспансеру», на базі кардіологічному відділенні університетської лікарні у місті Фоджа (Італія),.

Апробація результатів дослідження

Матеріали магістерської роботи обговорювались на науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної і клінічної медицини» (Суми, 2017 р), «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє» (Харків 2017 р), The 12th Warsaw International Medical Congress (Warshaw, 2016p), The “Personalized Medicine” undergraduate student conference (Istanbul, 2017p).

Обсяг і структура роботи

Робота викладена на 58 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, клінічної характеристики обстежених пацієнтів та розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел (59 джерел), 13 таблиць та 6 діаграм, 3 рисунка.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіологія, патогенез та сучасні підходи до діагностики та лікування фібриляції передсердь.

ФП визначається як серцева аритмія, що має наступні характеристики:

- на ЕКГ, записаній з поверхні тіла хворого, спостерігаються «абсолютно» нерегулярні інтервали RR (тому ФП також іноді називається «абсолютна аритмія»), тобто інтервали RR не змінюються за якоюсь повторюваною закономірністю;
- відсутні чіткі P-зубці. У деяких ЕКГ відведеннях може спостерігатися нібито нормальна електрична активність передсердь, найчастіше у відведенні V1;
- тривалість передсердного циклу (якщо його видно), тобто інтервал між двома імпульсами від передсердь, зазвичай варіабельний та становить <200 мс (>300 уд/хв).

Нерегулярний пульс завжди повинен викликати підозру на ФП, але для діагностування ФП необхідне проведення ЕКГ. Будь-яка аритмія, що має ЕКГ-характеристики, властиві для ФП, та триває достатньо довго, щоб можна було записати ЕКГ у 12 відведеннях, або принаймні протягом 30 с на стрічці ЕКГ-запису, має розцінюватися як ФП [26]. Частоту серцевих скорочень при ФП можна підрахувати за допомогою стандартної ЕКГ у 12 відведеннях, помноживши на шість кількість інтервалів RR на стрічці в межах 10-секундного запису (за умови швидкості запису 25 мм/с). Ризик розвитку пов'язаних з ФП ускладнень однаковий при наявності коротких епізодів ФП та при стійких формах цієї аритмії. Тому важливо виявити пароксизмальну ФП, щоб запобігти розвитку пов'язаних з ФП ускладнень (наприклад, інсульту) [11].

ФП може з самого початку маніфестувати у вигляді ІІ або ТІА. Тому доцільно припустити, що до того, як ФП буде вперше діагностована, більшість пацієнтів переносять асимптомні епізоди аритмії, які часто самостійно закінчуються без якого-небудь втручання. Частота відновлення епізодів аритмії протягом першого року після початкового діагнозу ФП становить 10 %, а надалі ~5 %

на рік. Супутні захворювання та похилий вік суттєво прискорюють як прогресування ФП, так і розвиток ускладнень [11, 26, 56].

Механізми розвитку фібриляції передсердь

Передсердні фактори:

1. *Патофізіологічні зміни, що передують виникненню фібриляції передсердь.*

Будь-які органічні ураження серця можуть виступати тригером для повільного, але прогресуючого процесу структурного ремоделювання як у шлуночках, так і в передсердях. У передсердях характерними проявами цього процесу є проліферація та диференціювання фібробластів до міофібробластів, а також посилення накопичення сполучної тканини і фіброз. Структурне ремоделювання призводить до електричної дисоціації між м'язовими волокнами та до локальних гетерогенностей провідності, що сприяє виникненню та збереженню ФП. Цей електроанатомічний субстрат обумовлює наявність множинних дрібних контурів re-entry (повторного входу збудження), що може стабілізувати аритмію [54].

2. *Патофізіологічні зміни як наслідок фібриляції передсердь.*

Після появи ФП у різні періоди часу та з різними патофізіологічними наслідками виникають зміни електрофізіологічних властивостей у передсердях, їхньої механічної функції та ультраструктури тканини передсердь. Також у перші дні після початку ФП виникають зміни скоротливої функції передсердь. Головними клітинними механізмами, які лежать в основі дисфункції скоротливої функції передсердь, є ослаблення вхідного току Ca^{2+} , погіршення вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинних кальцієвих депо та зміни енергообміну в міофібрилах.

У пацієнтів з «ізолюваною» ФП було задокументовано наявність фіброзу та запальних змін [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

3. *Електрофізіологічні механізми.*

Виникнення та збереження тахіаритмії потребує як тригерів для її розвитку, так і субстрату для її підтримання. Ці механізми не є взаємовиключаючими та можуть співіснувати упродовж різних періодів часу.

4. *Вогнищеві механізми.*

Вогнищеві механізми, які можуть бути причетні до виникнення та збереження ФП, привертають до себе велику увагу. До клітинних механізмів вогнищевої активності можуть належати як обумовлена тригерами активність, так і re-entry. Через коротші рефрактерні періоди та раптові зміни в орієнтації волокон міоцитів легеневої вени (ЛВ) мають більший потенціал щодо ініціювання та підтримання передсердної тахіаритмії [Ошибка! Источник ссылки не айден., 41].

5. *Генетична схильність.*

ФП має сімейний компонент, особливо у випадку ФП з раннім початком. За останні роки були ідентифіковані чисельні спадкові кардіальні синдроми, асоційовані з ФП. Синдроми вкороченого та подовженого інтервалу QT і синдром Бругада асоційовані з суправентрикулярними аритміями, в тому числі часто з ФП [38]. ФП також часто розвивається на фоні різних спадкових проблем, таких як гіпертрофічна кардіоміопатія, сімейна форма передзбудження шлуночків та патологічна гіпертрофія ЛШ, асоційована з мутаціями в гені PRKAG. Інші сімейні форми ФП пов'язані з мутаціями в гені, що кодує синтез передсердного натрійуретичного пептиду; мутаціями, які призводять до втрати функції, у гені SCN5A, що кодує синтез кардіальних натрієвих каналів; або із стимуляцією функції кардіальних калієвих каналів. Крім того, за результатами популяційних досліджень кілька генних локусів, близьких до генів PITX2 та ZFNX3, були асоційовані з ФП та кардіоеMBOLІЧНИМИ інсультами [37,53]. Патолофізіологічна роль цих генетичних дефектів у розвитку та підтриманні ФП наразі невідома.

6. *ТромбоеMBOLІЗМ.*

Ризик інсульту та системного емболізму у пацієнтів з ФП пов'язаний із кількістю патофізіологічних механізмів, що беруть участь у розвитку цієї патології [58]. Про порушення кровотоку при ФП свідчать застійні явища у лівому передсерді, для якого властиве сповільнення току крові всередині вухка лівого передсердя (ВЛП), що можна візуалізувати у вигляді спонтанного ехо-

контрасту при трансезофагеальній ехокардіографії (ТЕЕхоКГ). До патологічних змін з боку ендокарда належать прогресуюча дилатація передсердя, ерозування ендокарда (оголення субендокардіальних тканин) та набрякова-фіброеластична інфільтрація позаклітинного матриксу. ВЛП є головним джерелом емболів (>90%) при неклапанній ФП. Добре описані й патологічні зміни з боку компонентів крові при ФП, які включають активацію гемостазу та тромбоцитів, а також запалення і зміну активності факторів росту [58].

Типи фібриляції передсердь.

З клінічної точки зору доцільно розрізняти п'ять типів ФП у залежності від характеру перебігу та тривалості аритмії: вперше діагностована, пароксизмальна, персистуюча, тривало персистуюча та постійна ФП (рисунок 1).

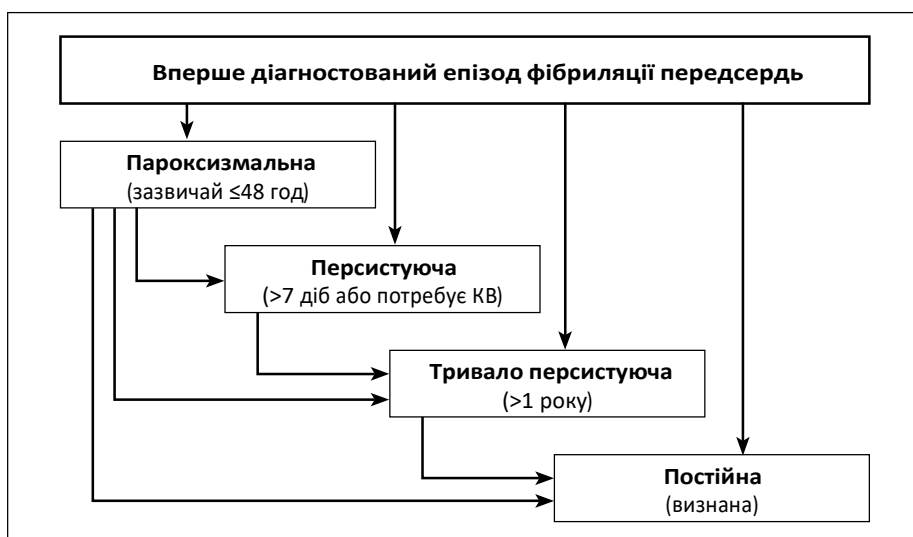


Рисунок 1. Різні типи ФП. ФП = фібриляція передсердь; КВ = кардіоверсія.

Аритмія має тенденцію до прогресування від пароксизмальної (епізоди аритмії закінчуються самостійно, тривають зазвичай <math>< 48</math> год) до постійної (епізоди аритмії не закінчуються самостійно або потребують кардіоверсії [КВ]), далі до тривало персистуючої (триває більше 1 року) і, нарешті, до постійної (визнаної) ФП. Уперше виявлена ФП може бути спочатку у вигляді повторних нападів аритмії або одразу ж встановитися як постійна.

Кожен пацієнт, у якого вперше спостерігається ФП, повинен розглядатися як пацієнт з **уперше діагностованою ФП**, незалежно від тривалості аритмії або від характеру перебігу і важкості симптомів ФП.

Пароксизмальна ФП характеризується тим, що напади аритмії припиняються самостійно, без зовнішнього втручання, і тривають зазвичай не більше 48 годин. Хоча пароксизми ФП можуть продовжуватися і до 7 діб. Період у 48 годин є клінічно значущим і слід розглянути доцільність призначення такому пацієнту антикоагулянтної терапії.

Персистоючою ФП вважається тоді, коли епізоди ФП або тривають довше 7 діб, або потребують зовнішнього втручання для їхнього припинення (кардіоверсії до синусового ритму) — за допомогою лікарських засобів або методу кардіоверсії постійним струмом (КПС).

Тривало персистоюча ФП це така, що продовжується ≥ 1 року на момент, коли приймається рішення про застосування стратегії контролю ритму.

Постійною ФП називається, коли пацієнт (і лікар) визнають постійну наявність аритмії. Таким чином, при постійній ФП в принципі не переслідується мета застосування втручань для контролю ритму. Якщо стратегія контролю ритму введена у схему терапії, аритмія розглядається вже як «тривало персистоюча ФП».

Ця класифікація корисна у клінічному веденні пацієнтів з ФП (рисунок 1), особливо якщо також беруться до уваги пов'язані з ФП симптоми. Багато терапевтичних рішень вимагають ретельного аналізу додаткових індивідуальних факторів та супутніх захворювань.

Німа ФП (асимптомна) може маніфестувати у вигляді обумовленого ФП ускладнення (ішемічного інсульту або тахікардіоміопатії) або може бути діагностована випадково, при проведенні ЕКГ з іншого приводу. Німі епізоди ФП можуть мати місце при будь-якій формі перебігу ФП [49].

1.2. Стратегія ведення хворих з ФП.

Ведення пацієнтів з ФП має на меті зменшення симптоматики та попередження важких ускладнень, асоційованих з ФП. Ці терапевтичні завдання повинні виконуватися паралельно, особливо при початковій маніфестації вперше виявленої ФП. Профілактика пов'язаних з ФП ускладнень проводиться за допомогою антитромботичної терапії, контролю частоти шлуночкових скорочень та належного лікування супутніх серцевих захворювань. Ці методи лікування вже самі по собі можуть зменшувати симптоматику, але іноді для полегшення симптомів необхідне застосування додаткових методів лікування, що забезпечують контроль серцевого ритму, таких як кардіоверсія, прийом антиаритмічних препаратів або абляція [26]. (рисунок 2).

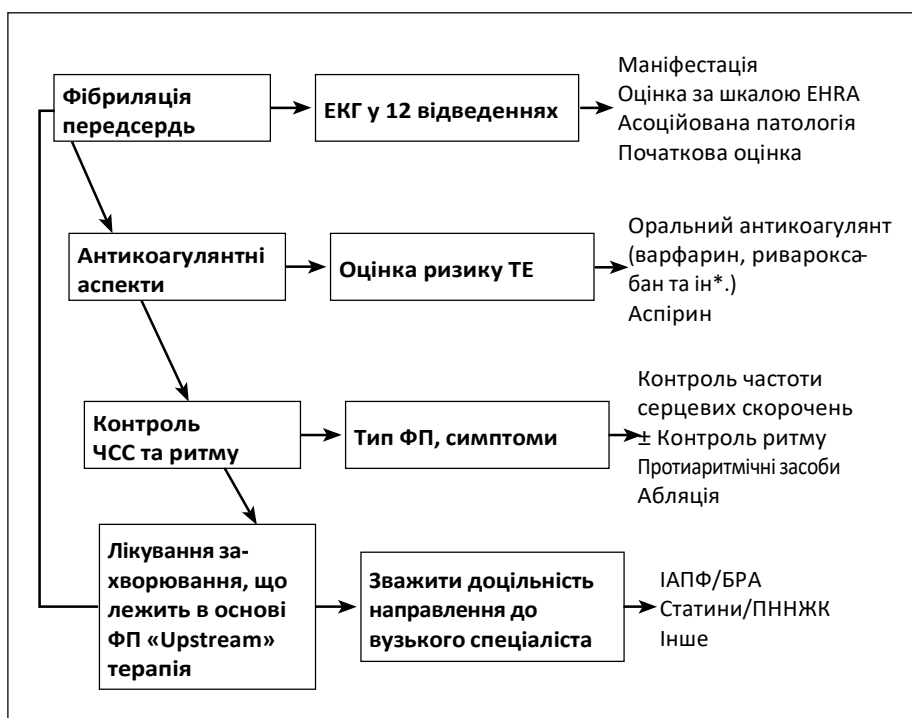


Рисунок 2. Каскадна стратегія ведення пацієнтів з ФП. ІАПФ = інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; ФП = фібриляція передсердь; БРА = блокатор рецепторів ангіотензину; ПНЖК = поліненасичена жирна кислота; ТЕ = тромбоемболії, * — за умови реєстрації в Україні.

1.3. Стратифікація ризику інсульту та тромбоемболій.

У двох нещодавніх систематичних оглядах була досліджена доказова база для факторів ризику інсульту при ФП. В отриманих результатах відмічається, що важливими факторами ризику є перенесені інсульт/ТІА/тромбоемболії, похилий вік, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) та органічна патологія серця [19,55].

Ризик інсульту у пацієнтів з пароксизмальною ФП повинен розглядатися як подібний тому, який спостерігається при персистуючій або постійній ФП за наявності факторів ризику [11].

У деяких серіях досліджень одночасне застосування аспірину могло впливати на частоту розвитку тромбоемболічних ускладнень. При цьому частота інсультів у цілому знижувалася. Крім того, моніторування показників зсідання крові у тих пацієнтів, які приймають АВК, на сьогоднішній день є простішим. Застосування нових оральних антикоагулянтів (ОАК) (ривароксабан, апіксабан та ін..), взагалі не вимагає такого моніторування.

Також слід зазначити, що вік визначається як фактор ризику інсульту. Пацієнти з ФП віком ≥ 75 років (навіть без інших асоційованих факторів ризику) мають значний ризик інсульту та отримують переваги від прийому АВК у порівнянні з аспірином. У ході старіння пацієнтів з ФП відносна ефективність антитромбоцитарної терапії щодо профілактики ішемічного інсульту знижується, у той час як ця ефективність для АВК не змінюється. Таким чином, абсолютні переваги АВК у профілактиці інсульту при старінні пацієнтів зростають. Це підтверджується іншими даними, отриманими у рутинній клінічній практиці [17].

У більш ранніх дослідженнях артеріальна гіпертензія часто визначалася як рівень артеріального тиску $>140/90$ мм рт. ст. при відсутності лікування або як використання антигіпертензивних засобів. Добре контрольований артеріальний тиск може обумовлювати низький ризик інсульту та тромбоемболізму.

Наявність атеросклеротичного ураження судин може бути причетним до ризику інсульту. У більшості досліджень спостерігається підвищений ризик інсульту та ТЕУ у зв'язку з раніше перенесеним інфарктом міокарда.

У клінічних досліджень та наукових оглядах, відмічається, що ризик тромбоемболізму вищий у хворих жіночої статі.

Нещодавно проведений аналіз показав, що протеїнурія підвищує ризик ТЕУ на 54 %, з більш високим ризиком інсульту при розрахованій швидкості клубочкової фільтрації <45 мл/х в. Таким чином, хронічна хвороба нирок може збільшувати ризик ТЕУ при ФП, хоча у таких пацієнтів також відзначаються підвищені смертність і ризик геморагічних ускладнень. На сьогоднішній день вони не вивчалися у проспективних клінічних дослідженнях.

Ідентифікація різних клінічних факторів ризику інсульту призвела до публікації різноманітних схем ризику інсульту. Більшість із цих схем категоризують (за штучними критеріями) ризик інсульту на групи «високого», «помірного» та «низького» ризику. Доцільність застосування такого підходу підтверджується даними різних опублікованих аналізів. За їх результатами пацієнт з «помірним ризиком» (що на сьогоднішній день визначається при нарахуванні 1 балу за шкалою CHADS₂, тобто при наявності одного фактору ризику) все ж отримує статистично значущі переваги від застосування НОАК у порівнянні із прийомом аспірину, часто з низьким ризиком серйозних геморагічних ускладнень. Важливо відмітити, що призначення антитромбоцитарного засобу не було асоційоване з нижчим ризиком побічних ефектів. Крім того, шкала CHADS₂ не включає багато факторів ризику інсульту. Для всебічної оцінки ризику інсульту слід враховувати і інші «модифікатори ризику інсульту» [45].

До **«серйозних» факторів ризику** (раніше називалися факторами «високого» ризику) належать раніше перенесений інсульт, ТІА або ТЕУ, а також дуже похилий вік (≥ 75 років). Наявність деяких типів клапанної патології серця (мітральний стеноз або протезовані клапани серця) також буде відносити таких пацієнтів з «клапанною» ФП у категорію «високого ризику».

До «клінічно значущих несерйозних» факторів ризику (раніше називалися факторами «помірного» ризику) належать наявність серцевої недостатності (особливо з помірною або важкою систолічною дисфункцією ЛШ, що умовно визначається рівнем фракції викиду лівого шлуночка [ФВ ЛШ] $\leq 40\%$), артеріальної гіпертензії або цукрового діабету. Інші «клінічно значущі несерйозні» фактори ризику включають належність до жіночої статі, вік 65–74 років та наявність судинної патології (зокрема, інфаркту міокарду, ускладнення аортальної атеросклеротичної бляшки та ЗПА). Необхідно зауважити, що фактори ризику мають кумулятивний характер, і одночасна наявність двох або більше «клінічно значущих несерйозних» факторів ризику буде свідчити про ризик інсульту, достатньо високий для необхідності призначення антикоагулянтної терапії.

Клінічні оцінки ризику інсульту та системної емболія прості, клінічно застосовні схеми ризику стратифікації інсульту у пацієнтів з ФП були розроблені в кінці 1990-х років у невеликій групі дослідження, а пізніше вони були удосконалені і проводилися у більш масштабній популяції. Застосування CHA2DS2-VASc оцінки (таблиця 1) спростила початкове рішення для ОАП у пацієнтів ФП. З тих пір як шкалу включили в керівництво ЄАК в 2010, він широко використовується. Рекомендовано оцінювати ризик інсульту у пацієнтів з ФП на основі CHA2DS2-VASc шкали. В цілому, у пацієнтів без факторів ризику клінічного інсульту не потрібно антитромботичної терапії, в той час як у пацієнтів з факторами ризику інсульту (тобто CHA2DS2-VASc оцінка 1 або більше для чоловіків, і 2 або більше для жінок), швидше за все, потребують ОАП [7,10].

Інші, менш встановлені фактори ризику інсульту включають у себе нестійке МНВ і низький час у терапевтичному діапазоні (ЧТД) у пацієнтів, які отримували АВК; попередня кровотеча або анемія; надлишок алкоголю та інші маркери для приєднання зниженої терапії; ХХН; підвищення тропоніна високої чутливості; і підвищеного N-кінцевий про-B-типу натрійуретичного пептиду. ОАП слід розглядати для чоловіків з CHA2DS2-VASc 1 бал і жінок з 2 балів для

врівноваження зниження інсульту, ризик кровотечі і особливості пацієнта. Важливо відзначити, що вік (65 років і старше) транспортує відносно високий і постійно зростаючий ризик інсульту, що також потенціює інші фактори ризику (наприклад, серцевої недостатності).

Отже, індивідуалізоване зважування ризику, а також особливості пацієнта, слід повідомити про рішення призначення антикоагулянтів у пацієнтів з тільки один CHA₂DS₂-VASc фактор ризику, крім жіночої статі. Жіноча стать збільшує ризик інсульту у відсутності інших факторів ризику інсульту [19,23].

Ризик-орієнтований підхід ведення пацієнтів з неклапанною ФП визначається акронімом **CHA₂DS₂-VASc** (шкала оцінки ризику, що враховує наявність серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, вік ≥ 75 років [два бали], наявність цукрового діабету, інсульту [два бали], судинних захворювань, вік 65–74 років та стать [жіноча]). Ця схема ґрунтується на бальній системі оцінки, при якій 2 бали призначаються при перенесеному інсульті або ТІА в анамнезі або якщо вік пацієнта ≥ 75 років; і по 1 балу призначається за вік 65–74 років, наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, серцевої недостатності, судинної патології (інфаркт міокарда, ускладнена аортальна атеросклеротична бляшка та ЗПА, в тому числі випадки перенесеної раніше реваскуляризації, ампутації через ЗПА або наявність ангіографічних ознак ЗПА, тощо) і за жіночу стать (таблиця 1).

Таблиця 1 Шкала CHA₂DS₂-VASc та частота інсульту.

«Серйозні» фактори ризику	«Клінічно значущі не серйозні» фактори ризику
Перенесений раніше інсульт, ТІА або системні емболії	Серцева недостатність або помірна чи важка систолічна дисфункція ЛШ (наприклад, ФВ ЛШ $\leq 40\%$)
Вік ≥ 75 років	Артеріальна гіпертензія
	Цукровий діабет
	Жіноча стать

	Вік 65-74 роки
	Судинна патологія

Таким чином, позначена цим акронімом шкала оцінки розширює схему CHADS₂, беручи до уваги додаткові фактори ризику інсульту, які можуть мати вплив на рішення щодо необхідності призначення антикоагулянтної терапії [23,44,45].

- 1.1. Фактори ризику інсульту та тромбоемболій при неклапанній ФП.
- 1.2. Ризик орієнтований підхід, виражений у використанні бальної системи оцінки, що позначається акронімом CHA₂DS₂VASc

(Примітка: максимальна кількість балів становить 9, оскільки за категорією «вік» можна отримати 0, 1 або 2 бали)

Фактор ризику	Кількість балів
Застійна СН/ дисфункція ЛШ	1
Артеріальна гіпертензія	1
Вік \geq 75 років	2
Цукровий діабет	1
ТІА/інсульт/тромбоемболія	2
Судинна патологія	1
Вік 65-74 роки	1
Максим.кільк.балів	9

1.3. Стратегія ведення та терапія при ФП.

У численних клінічних дослідженнях була отримана обширна доказова база щодо застосування антитромботичної терапії при ФП.

Антикоагулянтна терапія антагоністом вітаміну К у порівнянні з контролем.

У мета-аналізі досліджень було показано, що зниження факторів ризику (ФР) на фоні терапії АВК мало високу статистичну значущість та становило 64

%, що відповідає щорічному зниженню абсолютного ризику всіх інсультів на 2,7% [16]. Якщо брати до уваги лише ішемічні інсульти, застосування АВК з коригованим дозуванням було асоційоване зі зниженням ФР на 67 %. Це зниження було однаковим як при первинній, так і при вторинній профілактиці, а також як щодо інвалідизуючих, так і щодо неінвалідизуючих інсультів. Варто зауважити, що багато з тих інсультів, що розвивалися у пацієнтів, лікованих АВК, траплялися тоді, коли пацієнти не приймали препарат або якщо антикоагуляція у них залишалася на субтерапевтичному рівні. Спостерігалось статистично значуще зниження ризику смерті від усіх випадків (на 26 %) на фоні прийому АВК з коригованим дозуванням у порівнянні з контрольною групою. Ризик внутрішньочерепних крововиливів був низьким [3,34].

Слід зважити доцільність призначення терапії АВК при використанні цільового діапазону МНВ 2,0–3,0, у пацієнтів з ФП та ≥ 1 фактору (ів) ризику інсульту, впевнившись у відсутності протипоказань до такого лікування, особливо ретельно оцінюючи при цьому співвідношення «ризик/користь» та беручи до уваги інтереси і уподобання самого пацієнта.

Активність варфарину частково визначається генетичними факторами. Управління з контролю якості продуктів і ліків США «підкреслює можливість використання працівниками охорони здоров'я генетичних тестів для поліпшення добору початкової дози варфарину для конкретного пацієнта» [52]. Поліморфізми в двох генах: ген цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) та субодиниця 1 гену вітаміну K епоксид-редуктазного комплексу (VKORC1). Генотипи CYP2C9 та VKORC1 можуть справляти вплив на потребу пацієнта у дозі варфарину, у той час як генотипи CYP2C9 варіанту асоційовані з геморагічними ускладненнями. Дозування варфарину ускладнюється тим, що він взаємодіє з багатьма широко використовуваними ліками і навіть з хімічними речовинами, які можуть бути присутніми в деяких продуктах харчування. Ці взаємодії можуть посилити або послабити антикоагулянтний ефект варфарину. З метою оптимізації терапевтичного ефекту без ризику небезпечних побічних ефектів, таких як кровотеча, ре-

комендовано проведення генетичного аналізу, тобто виявлення чутливості гена до варфарину [28,46].

Однією із наших цілей є виявлення генетичної особливості варфарину, а саме зміни будови ДНК у хворих під час прийому варфарина. За допомогою гель-електрофозеру можна дослідити та проаналізувати ділянки ДНК та її ушкодження. Електрофорез в агарозному гелі являється стандартним методом, використовуваним для розділення, ідентифікації і очищення фрагментів ДНК. Ця методика проста, швидко виконується і здатна розділяти фрагменти ДНК, які не можуть бути розділені належним способом за допомогою інших процедур. Більше того, локалізація ДНК у гелі може бути виявлена шляхом зафарбування бромистим етидієм- флуоресцентним інтеркалярним фарбником, в низьких концентраціях [48].

Дослідні лікарські засоби.

На сьогоднішній день вивчаються кілька нових антикоагулянтних лікарських засобів, призначених для профілактики інсульту у хворих з ФП. Загалом вони поділяються на два класи — прямі інгібітори тромбіну для перорального прийому (наприклад, дабігатрану етексилат та AZD0837) і інгібітори фактору Ха для перорального прийому (ривароксабан, апіксабан, едоксабан, бетриксабан, YM150 та інші).

У рандомізованому дослідженні з вивчення застосування тривалої антикоагулянтної терапії дабігатрану етексилатом [Randomized Evaluation of Longterm anticoagulant therapy with dabigatran etexilate, RE-LY] [4] прийом дабігатрану у дозі 110 мг двічі на день виявився не гіршим за застосування АВК щодо попередження інсульту та системного емболізму, обумовлюючи при цьому більш низькі рівні серйозних геморагічних ускладнень, у той час як застосування дабігатрану у дозі 150 мг двічі на день було асоційоване з таким же рівнем серйозних геморагічних ускладнень, як і на фоні прийому АВК.

В ході дослідження ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) було проведене порівняння ефективності та

безпеки використання ривароксабана і варфарина. Під час дослідження вивчалось застосування ривароксабана 1 раз на добу (20 мг або 15 мг — для пацієнтів з порушенням функції нирок) в порівнянні з варфарином, підібраним по дозі. Особливістю цього дослідження було те, що в нього були включені пацієнти високого ризику (згідно оцінки за шкалою CHADS₂ ступінь ризику розвитку тромбоемболічних подій складала в середньому 3,48 бали). Це дуже значущий момент з точки зору важливості застосування ривароксабана у пацієнтів з ФП, у яких, за звичай, високий ішемічний ризик тісно пов'язаний з високим геморагічним ризиком.

Згідно з результатами дослідження ROCKET AF по основній кінцевій точці ефективності ривароксабан в дозі 20 мг (або 15 мг/сут для пацієнтів з порушенням функції нирок середньої тяжкості) продемонстрував переваги порівняно з варфарином в скорегованій дозі, забезпечивши зниження відносного ризику розвитку інсульту і системних ТЕУ на 21 в групі пацієнтів на фоні терапії (ON-TREATMENT). Позитивний терапевтичний ефект ривароксабана не вимагав лабораторного моніторингу, що є важливим аргументом на користь використання нового антикоагулянта в нашій країні в умовах обмежених можливостей контролю МНВ [5, 47].

Ще одним значущим результатом цього дослідження є значно менша частота випадків розвитку одного з найбільш важких видів інсульту — геморагічного в групі ривароксабана. При лікуванні ривароксабаном також спостерегалась менша кількість випадків інфаркта міокарду і зменшення загальної смертності.

Дослідження з оцінки ефективності апіксабану у порівнянні із ацетилсаліциловою кислотою для профілактики інсультів [Apixaban VERsus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES, AVERROES] було зупинене достроково через отримання чітких доказів на користь зниження ризику інсульту та системного емболізму на фоні застосування апіксабану у дозі 5 мг двічі на добу у порівнянні з аспірином у дозах 81–324 мг один раз на добу у пацієнтів, які не переносять

АВК або для яких терапія АВК не підходить, з прийнятним профілем безпеки препарату [4].

Метою дослідження ARISTOTLE (Apixaban for **R**eduction in **S**troke and **O**ther **T**hromboembolic **E**vents in Atrial Fibrillation) було проведення порівняння ефективності та безпеки використання апіксабана і варфарина. Під час дослідження вивчалось застосування апіксабана в дозі 5 мг двічі на добу в порівнянні з варфарином, підібраним по дозі, і воно охопило 18 201 пацієнта з неклапанною ФП з ризиком розвитку інсульту або системної тромбоемболії. За результатами дослідження було виявлено що апіксабан у порівнянні з варфарином зменшив ризик розвитку інсульту та ТЕУ на 21 %, виникнення кровотеч на 31 %, а смертність знизилася на 11 % [13,21]. Апіксабан переважно ескретується біліарною системою, нирками виводиться не більше 25% препарату. Аналіз у підгрупах в рамках дослідження ARISTOTLE показав, що апіксабан ефективніший за варфарин, запобігає виникнення інсульту незалежно від ниркової функції, а у пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв переваги Апіксабана щодо зниження частоти великих кровотеч виражені найбільшою мірою [13].

Ризик геморагічних ускладнень.

Оцінка ризику геморагічних ускладнень повинна бути складовою оцінки пацієнта перед початком антикоагулянтної терапії. Незважаючи на те, що антикоагулянтна терапія на фоні ФП в цілому проводиться зараз у пацієнтів більш похилого віку, на сьогоднішній день частота розвитку внутрішньочерепних крововиливів є значно нижчою, ніж в минулому, зазвичай на рівні 0,1– 0,6 % згідно даних сучасних досліджень. Такі результати можуть бути наслідком більш низької інтенсивності антикоагуляції, більш ретельного підбору доз препаратів або кращого контролю артеріальної гіпертензії. Частота внутрішньочерепних крововиливів зростає при рівнях МНВ >3,5–4,0, але не спостерігалось підвищення ризику геморагічних ускладнень при утриманні рівнів МНВ в межах від 2,0 та 3,0 у порівнянні з більш низькими рівнями МНВ [18].

Для оцінки ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів, яким проводиться антикоагулянтна терапія, було валідовано багато різноманітних шкал оцінки

ризик, але всі вони відрізняються своїми методиками оцінки ризику геморагічних ускладнень та підходами до категоризації пацієнтів у групи низького, помірного та високого ризику, зазвичай за ризиком серйозних геморагічних ускладнень. Доцільно припустити, що ризик серйозних геморагічних ускладнень на фоні прийому аспірину є подібним до такого ризику при застосуванні АВК, особливо у осіб похилого віку [39].

При проведенні тривалої антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ФП варфарином виникають проблеми використання цього препарату, які добре відомі. Перш за все вони стосуються труднощів, пов'язаних з досягненням його терапевтичного дозування в ході лікування. Це можна пояснити багатьма чинниками, зокрема різною чутливістю до цього антикоагулянта, що обумовлена генним поліморфізмом. Не менш розповсюдженими є і проблеми підтримки моніторингу МНВ в умовах обмежених можливостей деяких лабораторій. Також певною проблемою є взаємодія варфарина з деякими препаратами і продуктами харчування, які метаболізуються системою цитохромів СYP. Так, аміодарон, триметоприм/сульфаметоксазол і метронидазол здатні потенціювати антикоагулянтну дію варфарина. Такий же ефект можуть надавати і деякі харчові продукти, наприклад, журавлинний і грейпфрутовий соки, тоді як вживання їжі, багатой вітаміном К (капуста, шпинат, зелений чай), іноді сприяє певною резистентністю до терапії варфарином. Це обумовлює нестійку антикоагулянтну відповідь на терапію варфарином і необхідність постійного контролю і корекції його дози, що у край важко здійснювати в реальній криничній практиці. Побічні реакції, найбільш частою з котрих є підвищена кровоточивість, також ускладнюють лікування цим антикоагулянтом, особливо у немолодих пацієнтів з супутніми захворюваннями [33].

Була розроблена нова проста шкала для оцінки ризику геморагічних ускладнень **HAS-BLED**, що враховує наявність артеріальної гіпертензії, дисфункції нирок/печінки, інсульту, геморагічних ускладнень в анамнезі або схильності до геморагічних ускладнень, лабільне МНВ, похилий вік (>65 років), застосування інших лікарських засобів/зловживання алкоголем (таблиця 2). Доцільним є ви-

користання шкали HAS-BLED для оцінки ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів з ФП, при цьому ≥ 3 балів за цією шкалою вказує на «високий ризик», і для таких пацієнтів показані деякі застереження та регулярні обстеження після початку антитромботичної терапії, незалежно від того, буде вона проводитися за допомогою АВК чи аспірину. З появою нових пероральних антикоагулянтів з'явилися нові можливості забезпечити пацієнтів більш якісною профілактикою інсульту, зменшивши кількість геморагічних ускладнень. За результатом дослідження ARISTOTLE кількість ускладнень на за фоні застосування апіксабана значно менша порівняно з варфарином: частота випадків геморагічного інсульту, частота фатальних кровотеч була на 50% менша в групі апіксабана [9].

Оптимальне міжнародне нормалізоване відношення.

На сьогоднішній день рівень антикоагуляції оцінюється за допомогою величини МНВ, яка є відношенням дійсного протромбінового часу пацієнта та протромбінового часу стандартизованої контрольної сироватки.

Враховуючи необхідність збалансування ризику інсульту, який зростає із зниженням МНВ, та ризику геморагічних ускладнень, який зростає при підвищенні МНВ, було визначено, що оптимальним діапазоном для профілактики інсульту та системного емболізму у пацієнтів з неклапанною ФП вважається МНВ на рівні 2,0–3,0.

Таблиця 2

Клінічні характеристики, які враховуються за шкалою оцінки ризику геморагічних ускладнень HAS-BLED.

Літера	Клінічна характеристика	Кількість балів
H	Артеріальна гіпертензія [Hypertension]	1
A	Порушення функції нирок / печінки [Abnormal renal and liver function] (по 1 балу за кожне)	1 або 2
S	Інсульт [Stroke]	1
B	Геморагічні ускладнення [Bleeding]	1
L	Лабільні рівні МНВ або ПТИ [Labile INRs]	1

E	Похилий вік [Elderly] (наприклад, вік >65 років)	1
D	Застосування інших лікарських засобів та зловживання алкоголем [Drugs or alcohol] (по 1 балу за кожне)	1 або 2
		макс 9 балів

а Наявність «артеріальної гіпертензії» визначається рівнем систолічного артеріального тиску >140 мм рт. ст. «Порушення функції нирок» визначається за умови необхідності проведення хронічного діалізу чи трансплантації нирок, або при сироватковому рівні креатиніну ≥ 200 мкмоль/л. «Порушення функції печінки» визначається за умови наявності хронічного захворювання печінки (наприклад, цирозу) або біохімічних підтверджень вираженої печінкової дисфункції (наприклад, рівень білірубіну $> 2 \times$ верхньої межі норми, разом із підвищенням рівней аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази/лужної фосфатази $> 3 \times$ верхньої межі норми, тощо). Характеристика «геморагічні ускладнення» посиляється на перенесені раніше геморагічні ускладнення та/або наявність схильності до геморагічних ускладнень, наприклад, геморагічний діатез, анемія, тощо. Пункт «лабільні рівні МНВ» стосується нестабільних/ високих рівнів МНВ або того, що рівень МНВ утримується в терапевтичному діапазоні нетривалий час (наприклад, < 60 % часу). «Застосування інших лікарських засобів та зловживання алкоголем» встановлюються при одночасному прийомі деяких лікарських засобів, таких як антитромбоцитарні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, тощо, або при зловживанні алкоголем [60]. ПТІ = протромбіновий індекс.

Однією з багатьох проблем, з якою доводиться зустрічатися при антикоагулянтній терапії за допомогою АВК, є високі міжіндивідуальні та внутрішньоіндивідуальні варіації рівнів МНВ. Крім того, для при застосуванні АВК спостерігаються суттєві взаємодії цих препаратів з іншими лікарськими засобами, харчовими продуктами та алкоголем. За даними контрольованих клінічних досліджень пацієнти можуть утримуватися в межах цільового діапазону МНВ 2,0–3,0 в середньому протягом 60–65 % всього часу лікування, але багато з до-

сліджень з вивчення пацієнтів у «реальних клінічних умовах» показують, що ця цифра може становити <50 %. В дійсності лікування пацієнтів з утриманням МНВ в межах терапевтичного діапазону протягом <60 % часу може повністю нівелювати всі переваги застосування АВК.

Протромбіновий індекс.

Для оцінки стану системи згортання крові МНВ є надійнішим, ніж протромбіновий індекс ПТІ, тому що не залежить від якості реагенту. На жаль, документація, яка додається до тромбопластинів, які використовуються сьогодні в більшості українських лабораторій, не містить інформацію відносно чутливості реагенту. Тому ПТІ залишається єдиним показником, по якому може здійснюватися контроль антикоагулянтної терапії. Його традиційно розраховують по формулі: $\text{ПТІ} = (\text{контрольний протромбіновий час} / \text{протромбіновий час пацієнта}) \times 100 \%$. Для профілактики інсульту і системних емболій у пацієнтів з неклапанною ФП оптимальний ПТІ складає 50–60 %, що приблизно відповідає МНВ 2,0–3,0.

Експрес-діагностика та регулярний самоконтроль показників зсідання крові при антикоагулянтній терапії.

Можливість регулярного самоконтролю показників зсідання крові може розглядатися, якщо пацієнт надає такій методиці перевагу і є фізично та когнітивно здатним виконувати тести самоконтролю або, у випадку коли він не може виконувати такі тести сам, якщо їх може здійснювати призначена для надання пацієнту допомоги особа. Важливе належне навчання досвідченим медичним працівником, і пацієнт при здійсненні самоконтролю повинен продовжувати контактувати з цим клініцистом. Прилади, призначені для виконання таких тестів самоконтролю, також потребують належної оцінки якості та калібрування.

Перехід з антагоністів вітаміну К на НОАК.

Припинити застосування АВК та почати терапію НОАК можливо наступного дня при МНВ $\leq 3,0$. При переході пацієнтів з АВК на ривароксабан після прийому ривароксабана значення МНВ можуть бути хибно підвищені. Ці зна-

чення МНВ не можна використовувати для оцінки антикоагулянтної активності НОАК. Вони не потребують регулярного контролю згортаючої системи крові.

Перехід з НОАК на антагоністи вітаміну К.

У разі переходу із застосування НОАК на АВК, варфарин слід приймати одночасно з НОАК до тих пір, поки показник МНВ не буде становити $\geq 2,0$. Упродовж перших двох днів періоду переходу може використовуватися стандартне дозування АВК із контролем МНВ. Поки пацієнт одночасно застосовує НОАК та варфарин, МНВ не слід визначати раніше ніж через 24 год (після попередньої дози, але до прийому наступної дози НОАК). Після припинення застосування НОАК МНВ можна достовірно визначати через 20 год після прийому останньої дози АВК.

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на НОАК.

У пацієнтів, які отримують парентеральні антикоагулянти, прийом НОАК слід розпочинати за 0–2 години до моменту наступного планового введення парентерального препарату (наприклад низькомолекулярного гепарину) або у момент припинення введення парентерального препарату (наприклад нефракціонованого гепарину для внутрішньовенного введення).

Перехід з НОАК на парентеральні антикоагулянти.

Необхідно припинити вживання НОАК, першу дозу парентерального антикоагулянту ввести у момент, коли повинна була бути прийнята наступна доза НОАК.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Клінічна характеристика хворих.

Обстеження 35 українських пацієнтів з ФП проводилося на базі терапевтичного відділення КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», кардіологічного відділення КЗ «Сумська міська клінічна лікарня №1» та на базі КЗ «Сумський обласний кардіологічний диспансер» в період вересня 2015 року по липень 2016 року. Також, за період листопада 2016 по лютий 2017 в місті Фоджа (Італія) було обстежено 30 італійських пацієнтів з ФП на базі університетської лікарні в кардіологічному відділенні. Пацієнти були розділені на дві групи: перша група пацієнтів (українців), що приймали варфарин 2,5-5мг х 1р/д та друга група (італійців), що приймали апіксабан 5мг х 2 р/д. Ми використовували шкалу CHA2DS2VASc для оцінки ризиків ТЄУ, шкалу HAS- BLED, щоб оцінити ризик кровотеч, контроль лабораторних показників (аналіз крові, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), коагуляція. Пацієнти, які приймали варфарин, розраховувався ЧТД (час проведений у діапазоні МНВ мішені). Демографічні дані були ретроспективно отримані з комп'ютерної розрахункової системи.

У дослідження було включено пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом «фібриляція передсердь». Формулювання діагнозу ФП проводили за матеріалами Наказу МОЗ України 597 від 15.06.2016 року. Дослідження було схвалено місцевим етичним комітетом. На початку обстеження учасникам було запропоновано взяти участь, кожний пацієнт дав письмову зго-

ду на обстеження та забір матеріалу. Всі пацієнти пройшли повний обсяг клінічних обстежень. Проводився збір інформації щодо захворювань у родичів першої лінії (мама, батько, сестри та брати) та родичів другої лінії (бабусі, дідусі, тітки та дядьки). Проводилось детальне вивчення амбулаторних карт пацієнтів, поточних та попередніх історій хвороб, виписних довідок із історій хвороб планових та екстрених госпіталізацій. Оцінювався об'єм базисної терапії та проводилось визначення контролю ФП у відповідь на проведенне лікування. На кожного хворого заповнювалася окрема карта пацієнта, куди і вносились вся вищеперерахована інформація. На основі таких карт була створена комп'ютерна база даних.

Додатково було обстежено 30 практично здорових добровольців для формування контрольної групи, котрі проходили профілактичне обстеження на базі КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», з середнім віком $36 \pm 3,58$ років.

2.2. Методи дослідження.

У процесі дослідження проводився збір скарг, виявлення факторів серцево-судинного ризику, збір анамнезу захворювання і анамнезу життя (таблиця 3), також проводилося комплексне обстеження хворих із застосуванням загальноклінічних методів, методів лабораторної та інструментальної діагностики.

Таблиця 3.

Питання, які слід задавати пацієнту із ймовірним або встановленим діагнозом ФП.

Яким є серцевий ритм при нападі ФП – регулярним чи нерегулярним?
Які чинники провокують розвиток ФП, наприклад, фізичні навантаження, емоційне напруження або прийом алкоголю?
Чи відчуваєте Ви помірні або виражені симптоми при епізодах ФП (тяжкість можна оцінити за допомогою індексу EHRA [25], який схожий з індексом CCS-SAF [8])
Чи виникають напади часто або рідко? Вони тривалі або короткі?
Чи страждаєте Ви на інші захворювання, такі як АГ, коронарна хвороба серця, СН, захворювання периферичних артерій, цереброваскулярна хвороба, ін-

сульт, ЦД або хронічне захворювання легенів?
Чи зловживаєте Ви алкоголем?
Чи немає у Вас родичів, які страждали ФП?

Зібраний анамнез захворювання та збір скарги, який визначався за допомогою індекса симптомів EHRA (таблиця 4).

Таблиця 4

Індекс симптомів ФП (EHRA)

Клас EH- RA	Прояви
I	Симптомів немає
II	Легкі симптоми; звичайна життєдіяльність не порушена
III	Виражені симптоми; змінена повсякденна активність
IV	Інвалідизуючі симптоми; нормальна повсякденна активність неможлива

Для визначення форми ФП з урахуванням перебігу і тривалості аритмії виділено 3 типи ФП: пароксизмальна, персистуюча та постійна. При пароксизмальній ФП синусовий ритм відновлювався самостійно зазвичай протягом 48 год. При персистуючій ФП тривалість епізоду ФП перевищувала 7 днів або

тривала протягом ≥ 1 рок. Постійну ФП ≥ 1 року діагностували у тих випадках, коли пацієнт і лікар вважали можливим збереження аритмії.

Визначали стратифікацію ризику інсульту за допомогою CHA₂DS₂VASc шкали (таблиця 5).

Для позначення схеми оцінки ризику у пацієнтів з неклапанною ФП використовували CHA₂DS₂-VASc шкалу [застійна СН, АГ, вік ≥ 75 років (вдвічі), ЦД, інсульт (вдвічі), судинне захворювання, вік 65-74 років і жіноча стать] [52]. При застосуванні цієї схеми 2 бали присвоюються інсульту і ТІА в анамнезі і віком ≥ 75 років. Клінічно значимими неосновними факторами ризику є СН (особливо помірна або тяжка систолічна дисфункція ЛШ, що характеризується зниженням фракції викиду $\leq 40\%$), АГ або ЦД. До інших таких факторів ризику відносять жіноча стать, вік 65-74 роки і захворювання судин (інфаркт міокарда, бляшка в аорті і захворювання периферичних судин). Фактори ризику є кумулятивними, тому за наявності принаймні двох клінічно значущих неосновних факторів ризику виправдана антикоагулянтна терапія.

Таблиця 5

Індекс CHA₂DS₂VASc і частота інсульту.

(а) Фактори ризику інсульту і тромбоемболій у хворих з неклапанною ФП	
Основні фактори ризику	Клінічно значущі неосновні фактори ризику
Інсульт, ТІА або системна емболія в анамнезі, вік ≥ 75 років	СН або помірна/виражена систолічна дисфункція ЛШ (фракція викиду $\leq 40\%$), АГ, ЦД, жіноча стать, вік 65-74 роки, вада клапана серця ^а
(б) Розрахунок індексу ризику в балах (CHA ₂ DS ₂ VASc)	
Фактор ризику	Бали
Серцева недостатність/дисфункція лівого шлуночка	1
Артеріальна гіпертонія	2
Вік ≥ 75 років	1

Цукровий діабет	2
Інсульт/ТІА/тромбоемболія	1
Захворювання судин ^a	1
Вік 65-74 роки	1
Жіноча стать	9
Максимальне значення	

^a Інфаркт міокарда в анамнезі, захворювання периферичних артерій, бляшка в аорті.

Розраховували індекс ризику кровотечі – HAS-BLED (АГ, порушення функції нирок/печінки, інсульт, кровотечі в анамнезі або схильність до кровоточивості, лабільне МНВ, вік > 65 років, прийом ліків/алкоголю) (табл.6) [43]. Цей індекс доцільно використовувати для оцінки ризику кровотечі у пацієнтів з ФП. Значення індексу ≥ 3 вказує на високий ризик.

Таблиця 6

Індекс ризику кровотеч HAS-BLED.

Буква*	Клінічна характеристика ^a	Число балів
H	Гіпертонія	1
A	Порушення функції печінки або нирок (по 1 балу)	1 або 2
S	Інсульт	1
B	Кровотеча	1
L	Лабільне МНВ	1
E	Вік >65 років	1
D	Ліки або алкоголь (по 1 балу)	1 або 2
		Максимум 9 балів

Перші букви англійських слів

^a Гіпертонія – систолічний АТ > 140 мм рт. ст., порушення функції нирок – діаліз, трансплантація нирки або сироватковий креатинін ≥ 200 ммоль/л, порушення функції печінки – хронічне захворювання печінки (наприклад цироз) або біохімічні ознаки серйозного ураження печінки (наприклад, рівень білірубину принаймні вдвічі вище верхньої межі норми у поєднанні з підвищенням активності аспартатамінотрансферази /аланінамінотрансферази/лужної фосфатази більш ніж в 3 рази порівняно з верхньою межею норми і т.д.), кровотеча – кровотеча в анамнезі та/або схильність до кровотечі, наприклад, геморагічний діатез, анемія і т.д., лабільне МНВ – нестабільне/високе МНВ або недостатній термін збереження МНВ в цільовому діапазоні (наприклад, <60% часу), ліки/алкоголь – супутній прийом ліків, таких як антитромбоцитарні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, або зловживання алкоголем [43].

2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Проводилось дослідження загального аналізу крові. Визначалися наступні біохімічні показники крові: загальний білірубін і його фракції, загальний білок, альбуміни, трансамінази, креатинін, сечовина, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз сечі (креатинін, сечовина), ШКФ. У всіх хворих були показники в межах норми. Кліренс креатиніну менше 25 мл/хв або рівень креатиніну більше 221 мкмоль/л являлись критеріями виключення для прийому апіксабана.

Визначили оптимальне МНВ – відношення фактичного протромбінового часу і протромбінового часу стандартизованої контрольної сироватки [9].

Зібраний матеріал (кров) в українських пацієнтів з ФВ, які приймали варфарин та з контрольної групи, відповідно поділили на дві групи. ДНК виділяли з крові пацієнта з використанням лізувального буфера (30 mM Tris·Cl; 10 mM EDTA; 1 % SDS; протеїназа-К). Очищення ДНК проводили стандартним фено-

льно-хлороформним методом із подальшим осадженням в абсолютному етанолі. Отриманий ДНК-продукт оцінювали методом гель-електрофорезу у 0,5 % агарозному гелі на основі 10x TBE буфера, що складається з 1340 мМ Tris-HCl рН 8,1; 45 мМ борної кислоти та 25 мМ EDTA. Для візуалізації продуктів використовували акридиновий помаранчевий.

Для вимірювання артеріального тиску використовувався непрямий аускультативний метод М.С. Короткова.

Для виявлення ФП реєстрували ЕКГ («Schiller» АТ-1, Німеччина) у 12 відведеннях, щоб документувати ритм і ЧСС. При цьому звертали увагу на нерегулярні інтервали RR, відсутність чітких Р-зубці, інтервал між двома імпульсами від передсердь, зазвичай був варіабельний та становив <200 мс (>300 уд/хв).

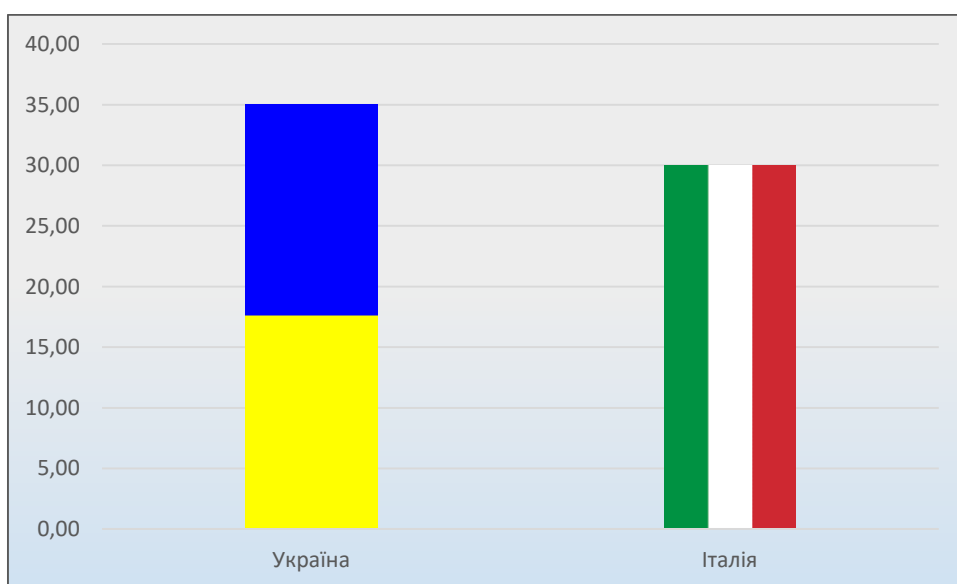
Ультразвукові дослідження серця проводилися на ультразвуковому сканері "Siemens Sonoline SI 200" (фірми "Siemens ", Німеччина) в одно-, двомірному і доплеровському режимах з кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками. Реєстрували наступні параметри: діастолічний розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП), товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛЖ) в діастолу, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ПШ, кінцево-систолічний розмір (КСР) ПШ. Для оцінки загальної систолічної функції ЛШ методом ЕхоКГ використовували: значення фракції викиду ЛШ (ФВ): $ФВ = УО \times 100 / КДО, \%$.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно методи варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст'юдента та коефіцієнта кореляції за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2013.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

3.1. Результати клінічних обстежень.

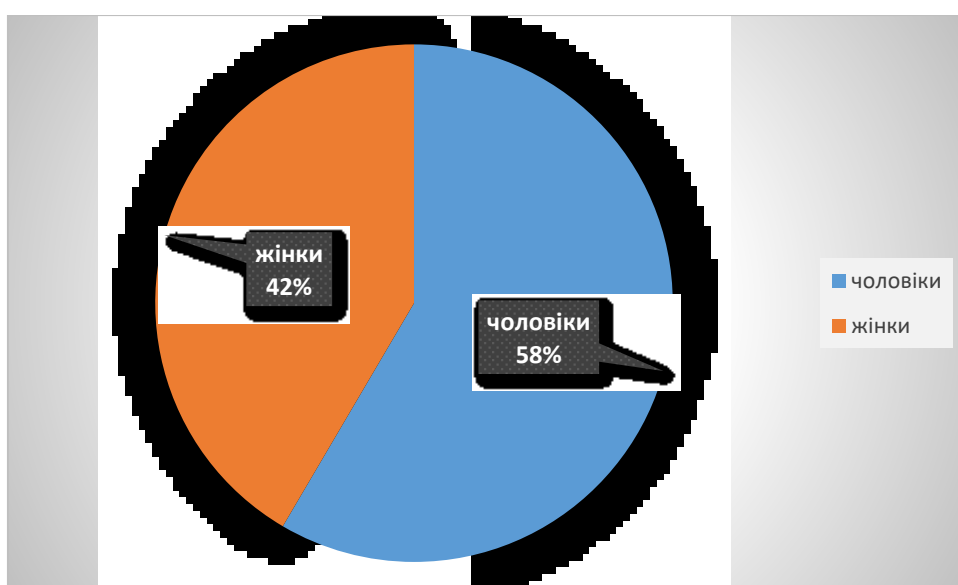
У результаті проведеного ретроспективного аналізу 65 історій хвороб пацієнтів з різними формами ФП було виділено дві групи хворих, у залежності від національності: I група - 35 (53,8%) українці, II група - 30 (46,1%) італійці (діаграма 1).



Діаграма 1. Розподіл хворих за національністю.

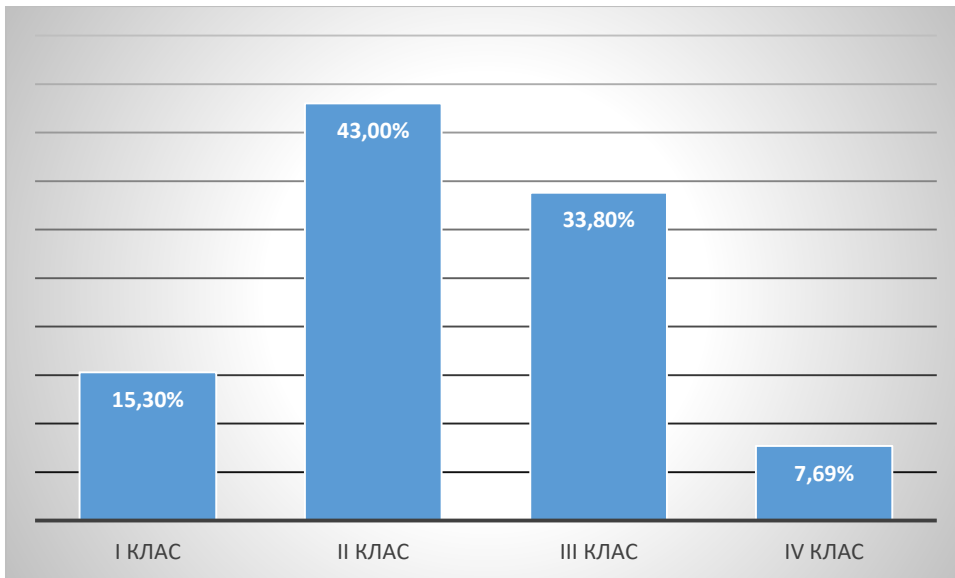
Також у залежності від застосування препаратів пацієнтів розділено на дві групи, де I група приймала варфарин, II група- апіксабан, проведена порівняльна оцінка за шкалами між хворими різних груп.

Серед пацієнтів були 38(58,4%) чоловіки і 27(41,5%) жінки віком від 52 до 78 років (діаграма 2). Середній вік становив $66,9 \pm 6,06$ стандартне відхилення.



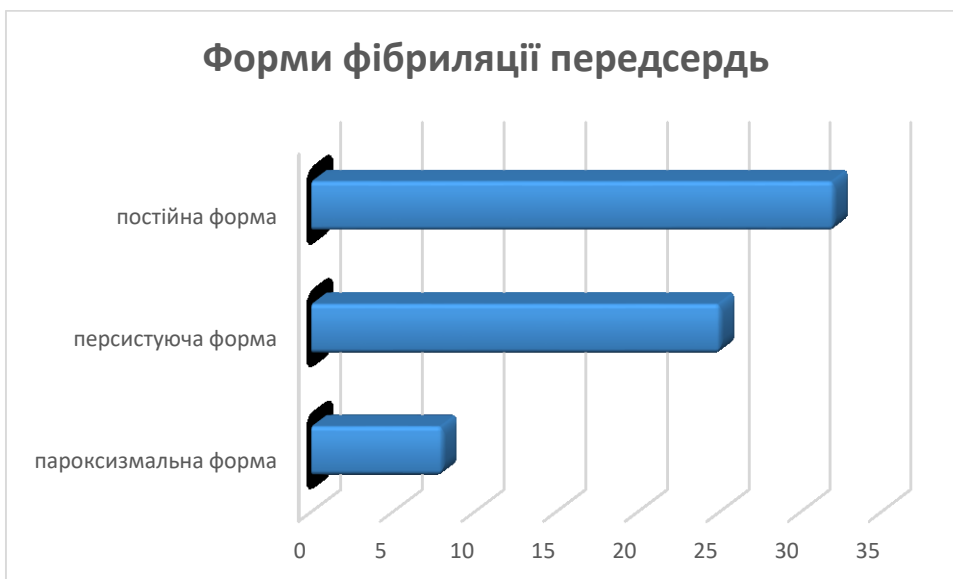
Діаграма 2. Розподілення хворих за статтю.

За індексом симптомів EHRA (таблиця 5) виділили 4 класи, де клас I складав- 10(15,3%) пацієнтів, клас II- 28(43%), клас III- 22(33,8%) та клас IV- 5(7,69%) (діаграма 3).



Діаграма 3. Розподілення пацієнтів за індексом ENRA.

Пацієнти розподілені на три групи в залежності від форми ФП. Пароксизмальна форма ФП зареєстровано у 8 (12,3%) хворих, персистуюча– у 25 (38,4%), постійна– у 32 (49,2%) хворих (діаграма 4).

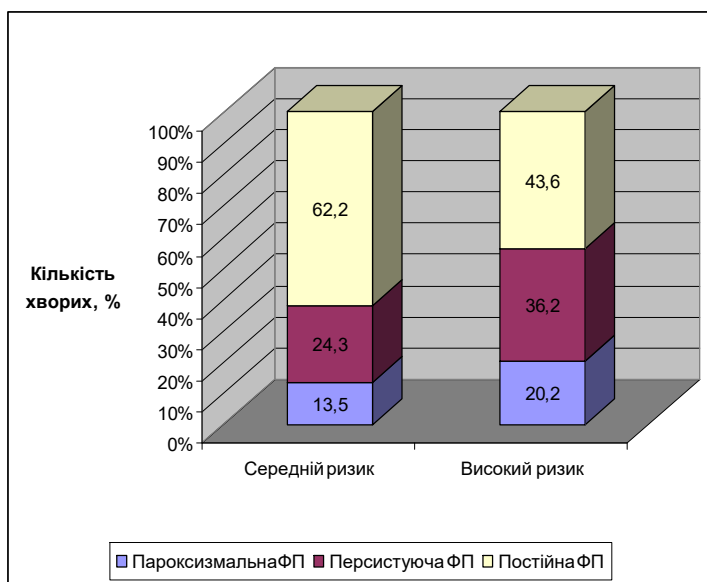


Діаграма 4. Розподілення хворих за формами ФП.

Усіх хворих розподілили на групи середнього (2 – 3 бали) - 24 (36,92%) пацієнтів і високого (4 - 6 балів) - 33 (50,76%) пацієнти ступеня ризику розвитку ТЕУ згідно зі схемою стратифікації ризику ішемічного інсульту CHA2DS2-VASc, у якій кожному з таких факторів ризику, як застійна СН, АГ, вік ≥ 75 років (вдвічі), ЦД, інсульт (вдвічі), судинне захворювання, вік 65-74 років і жіноча стать. Отже, найбільш небезпечною щодо виникнення ТЕУ є пос-

тійна форма ФП. Результати дослідження наведені в діаграмі 5. Достовірної різниці у формах ФП серед пацієнтів групи високого ризику не відзначали, а в групі середнього ризику переважали хворі з постійною формою ФП ($p=0,001$). Хворі з пароксизмальною формою входили до групи як середнього, так і високого ризику ТЕУ (діаграма 5).

Серед обстежених хворих, згідно табл. 7, найчастішим супутнім захворюванням виявилася АГ – у 26 (40,0 %). У 13 (20,0%) хворих був в анамнезі перенесений ІМ. Досить поширеними супутнім станом був цукровий діабет у 12 (18,46%). Хворих з ХСН І стадії було 9 (13,84%), ІІА стадії – 16 (24,61%), ІІБ стадії 6 (9,23%), переважали 2-3 функціональні класи (ФК) за NYHA. Перенесений інсульт реєструвався у 13 (20%) хворих, при чому в І групі майже в 2 рази частіше ніж у ІІ групі. Хронічна хвороба нирок (ХХН) була у 11 (16,9%) пацієнтів, в 2 рази частіше у І групі. Таким чином, вище наведена загальна характеристика досліджуваних хворих свідчить про досить обтяжливі супутні фактори перебігу ФП.



Діаграма 5. Структура груп ризику розвитку ТЕУ за формами ФП.

Таблиця 7

Асоційовані стани та супутні захворювання у хворих ІХС.

Супутні зах.	Всього 65 хв.	%	І група	ІІ група
--------------	---------------	---	---------	----------

АГ	26	40	15 (23,07%)	11 (16,92%)
ЦД	12	18,46	7 (10,76%)	5 (7,69%)
Інсульт	13	20	9 (13,84%)	4 (6,15%)
СН І	9	13,84	6 (9,23%)	3 (4,61%)
ПА	16	24,61	9 (13,84%)	7 (10,75%)
ІІБ	6	9,23	4 (6,15%)	2 (3,07%)
ХХН	11	16,9	8 (12,30%)	3 (4,61%)
Зах.судин	13	20	8 (12,30%)	5 (7,69%)

Розраховали кількість пацієнтів I та II групи відповідно по факторам ризику інсульту за шкалою CHA₂DS₂VASc (таблиця 8).

Таблиця 8

Фактори ризику по шкалі CHA₂DS₂VASc.

Фактори ризику	Загальна кількість пацієнтів		I група	II група
СН	31	47,69%	26,15%	20%
АГ	26	40%	23,07%	16,92%
вік \geq 75	12	18,46%	10,14	8,32%
ЦД	12	18,46%	10,75%	7,69%
Інсульт	13	20%	13,84%	6,15%
Зах.судин	13	20%	12,30%	7,69%
Вік 65-74	49	75,38%	38,68%	36,70%
Жіноча стать	26	40%	22,34%	17,66%

Відповідно за балами у більшості хворих ризик становив 3-4 балів: 3 – у 18 (27,69%) хворих, 4 – у 21 (32,3%), та менше було хворих з 1 балів- 5 (7,69%), з 6 балами– 4 (6,15%) осіб. Можна зробити висновок, що чим більший бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc, тим вищий ризик виникнення ТЕУ [29,44] (таблиця 9).

Таблиця 9

Розрахування кількості пацієнтів відповідно по балам за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Кількість балів за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc	Кількість пацієнтів (n = 65)	Кількість пацієнтів (%)
0	3	4,61%
1	5	7,69%
2	6	9,23%
3	18	27,69%
4	21	32,3%
5	8	12,3%
6	4	6,15%

Розраховували кількість пацієнтів за шкалою HAS-BLED відповідно за ризиком кровотеч (таблиця 10).

Таблиця 10

Фактори ризику кровотеч по шкалі HAS-BLED.

Фактори ризику	Загальна кількість хворих		I група	II група
АГ	26	40%	23,07%	16,92%
Порушення функ. печінки/нирки	11	16,9%	12,30%	4,61%
Інсульт	13	20%	13,84%	6,15%
Кровотеча	10	15,38%	10,25%	5,13%
Лабільне МНВ	13	20%	20%	
Вік ≥65 років	49	75,38%	38,68%	36,70%
Ліки та алкоголь	29	44,61%	26,43%	18,18%

У більшості хворих ризик кровотеч становив 1-3 балів: 1 – у 12 (18,46%) хворих, 2 – у 19 (29,23%), та у 3- 14 (21,53%) пацієнтів, та менше було хворих з

0 балів- 6 (9,23%) , з 5 балами– 5 (7,69%) осіб. Отже, чим вищий індекс за шкалою HAS-BLED, тим вищий ризик виникнення кровотеч [18,43] (таблиця 11).

Таблиця 11

Характеристика пацієнтів відповідно до балів за шкалою HAS-BLED.

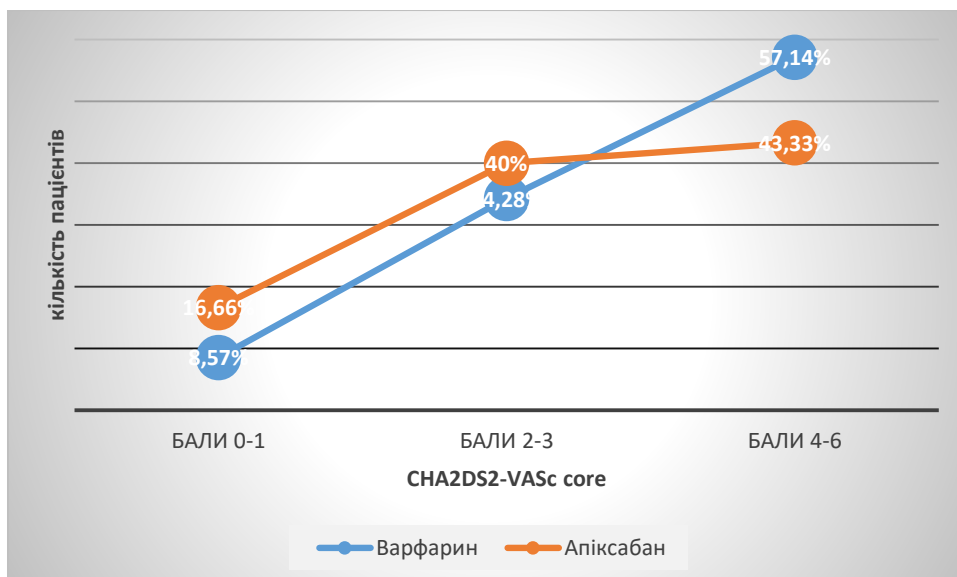
Кількість балів за шкалою HAS-BLED	Кількість пацієнтів (n = 65)	Кількість пацієнтів (%)
0	6	9,23
1	12	18,46
2	19	29,23
3	14	21,53
4	9	13,8
5	5	7,69

У групі хворих на прийомі варфарину було виявлено на 14% вищий ризик ТЕУ порівняно із групою на апіксабані (таблиця 12, діаграма 6).

Таблиця 12

Розподілення хворих відповідно від прийому препаратів за балами по CHA2DS2-VASc шкалі.

CHA2DS2-VASc шкала (бали)	Кількість хворих	Варфарин	Апіксабан
0-1	8	3(8,57%)	5(16,66%)
2-3	24	12(34,28%)	12(40%)
4-6	33	20(57,14%)	13(43,33%)



Діаграма 6. Порівняння ефективності препаратів відповідно від ризику інсультів по балам за шкалою CHA2DS2-VASc.

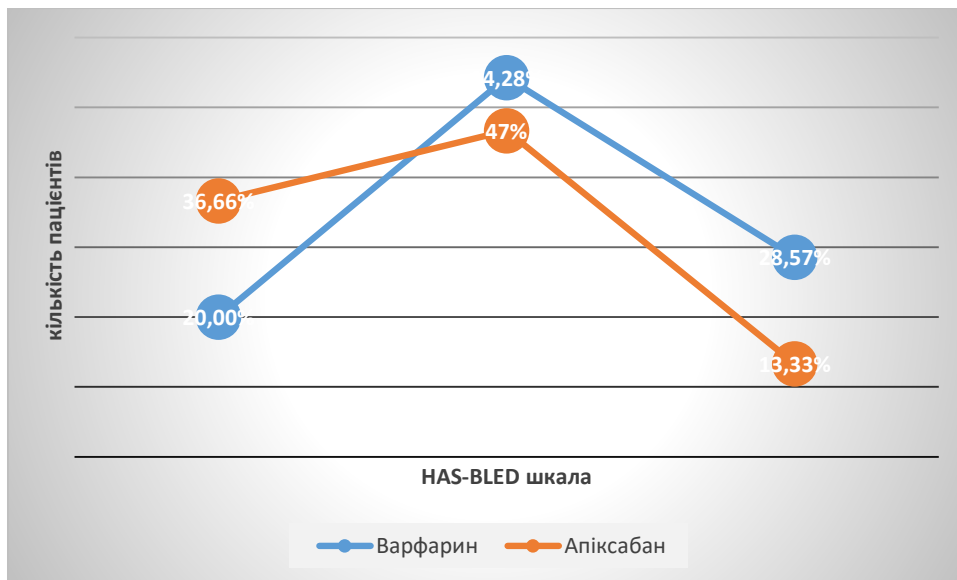
Порівнюючи дві групи за шкалою HAS-BLED можна проаналізувати, що хворі які приймали варфарин мають більш високий ризик кровотеч на 15% порівняно у хворих на апіксабані (таблиця 13, діаграма 7).

Таблиця 13

Співвідношення ризику кровотеч відповідно до кількості хворих які приймають різні препарати.

HAS-BLEED шкала (бали)	Кількість хворих	Варфарин	Апіксабан
0-1	18	7(20%)	11(36,66%)
2-3	33	19(54,28%)	14(46,66%)
4-5	14	10(28,57%)	4(13,33%)

Діаграма 7. Порівняння препаратів за ризиком кровотеч за шкалою HAS-BLED.



У пацієнтів з ЦД частота великих кровотеч була однаковою в групах апіксабану і варфарину. Важливо відмітити, що апіксабан був ефективнішим і безпечнішим за варфарин незалежно від віку пацієнта (в т. ч. у хворих старше 75 років).

За результатами дослідження було виявлено, що апіксабан у порівнянні з варфарином зменшив ризик розвитку інсульту та ТЕУ на 14% (1,27 vs 1,60%; $p < 0,001$), виникнення кровотеч на 15% (1,33 vs 1,09%; $p < 0,001$), а смертність знизилася на 10% (2,52 vs 3,44%; $p = 0,034$).

3.2. Результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Моніторування ЕКГ у хворих.

Реєстрували ЕКГ («Schiller» АТ-1, Німеччина) у 12 відведеннях для виявлення ФП, щоб документувати ритм і ЧСС. Серед усіх пацієнтів ритм був неправильний та виявлено схильність до тахісистолічного варіанту перебігу ФП за показником ЧСС. Виявлено, що у хворих з ФП і АГ показники ЧСС достовірно відрізнялися від аналогічних показників хворих з ФП та без неї. Різниця в тривалості ЧСС у них складала 7,3% ($130,6 \pm 1,8$ мс проти $121,8 \pm 2,2$ мс відповідно, $p < 0,05$). У хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь у порівнянні з хворими з пароксизмальною формою фібриляції передсердь тривалість ЧСС була більша на 8,2% ($133,5 \pm 2,9$ мс проти $123,5 \pm 1,2$ мс відповідно,

$p < 0,05$). Метод ЕКГ дозволив виділити групу хворих з фібриляцією передсердь з постійною формою ФП (таблиця 14). Тривалість ЧСС >150 мс дозволяє прогнозувати вищий ризик ТЕУ у пацієнтів з постійною формою ФП .

Таблиця 14

Показники ЕКГ у залежності від форми ФП.

Форми	N65	Показники ЧСС (мс)
Пароксизмальна форма ФП	8	$123,5 \pm 1,2$
Персистуюча форма ФП	25	$133,5 \pm 2,9^*$
Постійна форма ФП	32	$157,7 \pm 2,1^\#$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – в порівнянні з хворими з пароксизмальною формою ФП,
2. # - $p < 0,001$ – в порівнянні з хворими з персистуючою формою ФП.

Структурно-функціональний стану серця у хворих на ФП.

З метою вивчення структурно-морфологічних порушень правого і лівого шлуночків серця всім пацієнтам з ФП виконували доплерехокардіографічне дослідження. При аналізі структурно-функціональних змін міокарда відзначалося збільшення розмірів і об'ємів шлуночків (табл.15). Були отримані наступні результати: гіпертрофія міжшлуночкової перетинки (МШП) мала місце у 48,38 % випадків, діастолічна дисфункція – у 80,64%, збільшення розмірів задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) – 41,93%, ГЛШ – у 84%. Дилатація лівого передсердя (ЛП) спостерігалася у 90,33%, що пояснювалося наявністю ФП. Збільшення КСР було у 29,03% хворих, а систолічна, систоло-діастолічна дисфункції, зменшення ФВ ЛШ у 19,35% і збільшення КДР були у 25,80% осіб, що пояснюється 2ФК ХСН за NYHA. Отримані дані свідчать про суттєві порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з ФП,

значна частка пацієнтів мала розширення порожнин камер серця, гіпертрофію стінок відповідних відділів, зниження систолічної та діастолічної функцій.

Таблиця 15

Дані Ехо-КГ у хворих з ФП.

Всього хворих	↑КСР	↑КДР	↑ЗСЛШ	ГЛШ	↑МШП	Дилят. ЛП	↓ФВ, %	Сист. дисф.	Діаст. дисф.
31	9	8	13	26	15	28	6	6	25
100%	29,03	25,80	41,93	84	48,38	90,33	19,35	19,35	80,64

Міжнародне нормалізоване співвідношення.

При профілактиці інсульту і системних емболій в українських пацієнтів з неклапанною ФП при застосуванні антагоністів вітаміну К, оптимальне МНВ становило 2,0-3,0. Середній час перебування МНО в терапевтичному діапазоні у пацієнтів, які отримували варфарин, становив 67,2%. Воно забезпечує баланс між зниженням ефективності при низькому МНВ і збільшенням ризику кровотечі при високому значенні показника. Переваги апіксабану по ефективності і безпечності не залежать від часу, протягом якого у пацієнтів групи порівняння МНВ знаходилося в цільовому діапазоні.

Для вимірювання артеріального тиску використовувався непрямий аускультативний метод М.С. Короткова (таблиця 16).

Таблиця 16

Показники артеріального тиску у хворих на ФП.

Показники	АТ, мм.рт.ст. (M ±m)
Систолічний АТ	152,1 ± 13,3
Діастолічний АТ	87,5 ± 11,0
Пульсовий АТ	88,4 ± 19,4

3.3. Результати генетичного дослідження.

Однією із специфічних стадій пошкодження ДНК є міжнуклеосомна фрагментація. Дослідження фрагментації ДНК у лейкоцитах крові під час прийому

варфарину показало, що початкові стадії пошкодження ДНК розвиваються впродовж першої доби (рис. 3, доріжка 7). Цей процес проходить відносно стабільно. Згодом починається руйнування високомолекулярної ДНК (рис. 3, доріжки 9, 10, 11). Наші дослідження свідчать про відносно повільний перебіг процесу фрагментації. Фрагменти ДНК на електрофореграмі відповідали розмірам $25 \cdot 10^3$, т. п. н. тобто пошкодження ДНК на початкових стадіях становило 0,02 – 0,08 на 1000 пар нуклеотидів. Це свідчить, що дія варфарина не впливає значно на структуру ДНК і що пошкодження його мінімальні. Це дає нам змогу зробити висовки, що Варфарин безпечний на молекулярному рівні. Але предиктори, такі як: вік ≥ 75 років, постійна форма ФП, довготривалий та неконтрольований прийом варфарину ≥ 5 років можуть сприяти виникненню змін у структурі ДНК, що потрібно враховувати при курації таких хворих для попередження розвитку можливих ускладнень проведеного лікування.

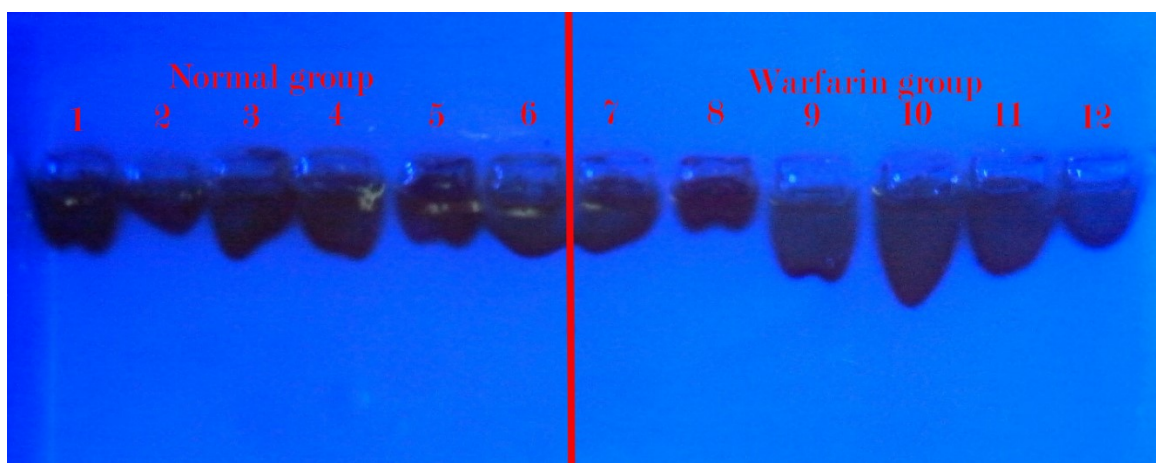


Рис. 3. Фрагментація ДНК у двох групах дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Варфарин і апіксабан ефективні для профілактики інсульту при ФП. Перебіг захворювання залежить від адекватного контролю лабораторних показників (МНВ 2,0-3,0) у пацієнтів, які отримували варфарин, та кліренс креатиніну ≥ 25 мл/хв або рівень креатиніну ≤ 221 мкмоль/л у пацієнтів, які отримували апіксабан.
2. У хворих, які приймали варфарин, спостерігався на 14% вищий ризик тромбоемболічних ускладнень порівняно з пацієнтами, які приймали апіксабан.
3. Апіксабан знижує ризик кровотеч у більшій мірі, ніж варфарин, тим самим призводить до зниження смертності на 10%.
4. Апіксабан є альтернативою варфарину в профілактиці тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, перевершуючи його за рядом показників ефективності та безпеки для життя хворих з досліджуваною патологією.

5. Варфарин не змінює структуру ДНК і не пошкоджує генетичний матеріал упродовж досліджуваних термінів застосування препарату.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Застосування варфарину є золотим стандартом у лікуванні хворих з фібриляцією передсердь для профілактики тромбоемболічних ускладнень. Однак є і недоліки препарату, зокрема, потрібний постійний контроль показника МНВ, ризик геморагічних ускладнень, можливість взаємодії варфарину з іншими лікарськими препаратами, харчовими продуктами, що призводять до лабільності його антикоагулянтної дії.
2. Ефективність дії та оптимальність ризику ускладнень варфарину у пацієнтів з ФП потребує індивідуального підходу до пацієнта та дозування препарату.
3. Апіксабан у більшій мірі знижує ризик кровотеч та тромбоемболічних ускладнень, ніж варфарин і не потребує постійного контролю коагулограми.
4. Широке розповсюдження НОАК можливе тільки при отриманні додаткових даних – головним чином про їхню ефективність і безпечність, так як відсутність антидотів до них, а також стандартизованих тестів для точного розрахування концентрації препарату в плазмі та їхнього антикоагулянтного ефекту. Крім того, висока ціна НОАК спонукає до широкого використання варфарину у подальшому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422–2434.

2. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* 2006;114:2434 – 2442
3. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 37:1070–74.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
5. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2011; 118:2029–37.
6. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94:1600–1606.
7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, PooleWilson PA. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 39:1901–10.
8. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:218–224.
9. Easton JD, Lopes RD, Bahit M, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*, Volume 11, Issue 6, 503–511.

10. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 51:810–15.
11. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31: 967–975
12. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
14. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659–666.
15. 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; 35: 1864–1872.
16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
17. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2013;9:iii–iv, ix–x, 1–74.
18. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2014; 100:599–607.

19. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2012;99:295–304.
20. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2013; 99:295–304.
21. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., Lopes R.D, De Caterina R., Wojdyla D.M., Huber K. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes . *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63 : 2141 – 2147 .
22. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;349:1019– 1026.
23. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*,2014; 130: e199—e267.
24. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2010;28:2803–2817.
25. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.

26. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c.
27. Levine M.N. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment / M.N. Levine, G. Rasco, S. Landefeld // *Chest*.2010. – Vol. 119, Supp 1. – P. 108S121S.
28. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW (2004). «Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase». *Nature* 427 (6974): 541–4.
29. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010.
30. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
31. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 380: 1749–1758.
32. Lopes RD, Elliott LE, White HD, et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2009; 30:2019–28.
33. Lopes RD, Starr A, Pieper CF, et al. Warfarin use and outcomes in patients with atrial fibrillation complicating acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2009; 123:134–40.
34. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the

- Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;370:493–503.
35. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2012;11:423–434.
 36. Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442.
 37. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014;22:297 – 306.
 38. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:917 – 921.
 39. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy—who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2015; 102:268–78.
 40. Pan X, Kachroo S, Liu X, et al. Real world discontinuation among early users of apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin among atrial fibrillation patients newly initiated on anticoagulation therapy: tell of first 200 days. *Eur Heart J* 2014; 35: 897
 41. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1067 –1075.
 42. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 33: 2719–47.

43. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
44. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Stroke risk in atrial fibrillation patients on warfarin: predictive ability of risk stratification schemes for primary and secondary prevention. *Thromb Haemost* 2015; 101:367–72.
45. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2010; 156:57–64.
46. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, *et al.* (2004). «Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2». *Nature* 427 (6974): 537–41
47. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB. 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;383: 955 – 962.
48. Sambrook, J.; Fritsch, E. F.; Maniatis, T. (2012). *Molecular cloning: a laboratory manual*. Fourth edition. 96:1180–1184.
49. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369 –382.
50. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038–1045.
51. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010.

52. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, *et al.* (2008). «Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation». *N. Engl. J. Med.* 358 (10): 999–1008.
53. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:1225 –1235
54. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:182 –209
55. Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2010;69:546–554.
56. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2011;119:448 e1–e19.
57. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125: 2059 –2070
58. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.
59. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, *et al.* Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003725

