

ПОГОДЖЕНА НАСТАНОВА ЕРССС ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТУ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ В СИСТЕМІ НАДАННЯ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Hobbs FDR, FMedSci¹, Taylor CJ, MPH², Geersing GJ, MD, PhD³, Rutten FH, MD, PhD⁴, and Brouwer JR, PhD⁵ on behalf of The European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) SPAF working group

Translated by Dr Iryna Voloshyna and Prof. Maryna Dolzhenko

¹ Head, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, UK, NIHR Senior Investigator, Director, NIHR School for Primary Care Research, and supported by NIHR BRC and CLAHRC; ² NIHR Doctoral Research Fellow, Department of Primary Care Clinical Sciences, University of Birmingham, UK; ³ Senior Lecturer, and ⁴ Senior Research Fellow, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University of Utrecht, Netherlands, and ⁵ Medical Scientific Writer, Medcon International, Heemstede, The Netherlands

Corresponding Author: richard.hobbs@phc.ox.ac.uk.

Keywords: Atrial Fibrillation, Stroke Prevention, Stroke Risk, Bleeding Risk, Anticoagulation

Зміст

РЕЗЮМЕ	2	5. Які терапевтичні опції лікування ризику інсульту при фібриляції передсердь?	11
Вступ	2	Ефективність застосування НОАК vs варфарину при неклапанній ФП.....	12
Клінічна картина пацієнтів з фібриляцією передсердь.....	3	Безпечність НОАК в порівнянні з варфарином.....	14
Типи фібриляції передсердь.....	3	Пост-маркетингові дослідження.....	15
Вставка 1: Сила (Значущість) Рекомендацій	3	НОАК та механічні клапани (без ФП).....	15
Медико-соціальний тягар фібриляції передсердь.....	4	Потенційні бар'єри для використання НОАК.....	15
Роль лікаря загальної практики в профілактиці інсульту при фібриляції передсердь.....	4	Зворотність антикоагулянтного ефекту.....	15
Практичні рекомендації.....	4	Витрати.....	16
2. Як виявляти Фібриляцію Передсердь? Чи потрібен Скринінг Фібриляції Передсердь?	4	Сучасні дані щодо досліджень в реальній практиці.....	16
Обґрунтування діагностичної доцільності виявлення випадків рутинним скринінгом.....	4	Дотримання режиму лікування.....	16
Підтвердження діагнозу при підозрі на фібриляцію передсердь.....	5	Практичні рекомендації.....	17
Оцінка ризику інсульту при фібриляції передсердь.....	6	6. Практичні Застереження щодо Профілактики Інсульту при Фібриляції Передсердь в системі Надання Первинної Медичної Допомоги	17
Оцінка ризику кровотечі при терапії антикоагулянтами.....	8	Скринінг пацієнтів з фібриляцією передсердь.....	18
Практичні рекомендації.....	9	Діагностика фібриляції передсердь.....	18
4. Які є Опції Менеджменту для Лікування Ризику Інсульту при Фібриляції Передсердь?	10	Оцінка ризику.....	18
Чи отримують пацієнти лікування, рекомендоване в поточних настановах?.....	10	Вибір певної антикоагулянтної терапії.....	18
Коморбідність при фібриляції передсердь.....	11	Призначення НОАК і погіршена функція нирок.....	18
Практичні рекомендації.....	11	Ініціація та моніторинг лікування.....	19
		7. Практичні вказівки щодо використання НОАК	19
		Клінічні сценарії для безпечного та ефективного використання НОАК:.....	19
		Висновки	20
		Література	21

РЕЗЮМЕ

Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) уражає 1-2% загального населення та 10% населення віком понад 75 років і є причиною кожного четвертого інсульту. Цим інсультам, в більшості, можна запобігти за допомогою призначення антикоагулянтної терапії, натомість багато пацієнтів з ФП не лікуються належним чином. Нещодавно доказова база відносно профілактики інсультів поповнилась даними актуальних клінічних випробувань і міжнародні клінічні настанови були оновлені.

Дизайн

Консенсус практичних рекомендацій, спрямований на лікарів первинної ланки медичної допомоги, що мають інтерес до судинних захворювань, судинних спеціалістів тощо.

Методи

Представлений документ було обговорено на спеціалізованому засіданні з презентацією доказової бази кожного розділу настанови, з оглядом Європейських рекомендацій щодо профілактики інсульту при фібриляції передсердь, з подальшим створенням проекту документа, який пройшов 3 цикли оцінювання перегляду та членами для погодження з основними положеннями настанови.

Результати

Документ складається з шести частин, враховуючи зокрема аспекти ідентифікації пацієнтів з ФП, визначення їх ризику інсульту і рекомендацій щодо модифікації цього ризику, можливі опції менеджменту цієї патології, практичні рекомендації підвищення ефективності терапії антикоагулянтами і зменшення ризиків побічних ефектів з супровідними поясненнями про недоцільність призначення антиагрегантів. Кожний розділ документу є резюмованим, з висвітленням простих узагальнюючих рекомендацій з доданим переліком питань подальшого наукового інтересу.

Висновки

Інсульту, асоційовані з фібриляцією передсердь, є пріоритетною проблемою у сфері охорони здоров'я суспільства для більшості існуючих систем охорони здоров'я. Ця практична настанова може стати в нагоді керівникам медичних закладів, враховуючи впевнену існуючу доказову базу щодо впливу на основну причину інсультів і можливостей їх профілактики, та імплементації цієї настанови на локальному рівні. Настанова налічує деякі консервативні деталі щодо вибору цільового контингенту лікування.

Вступ

У 2012 році Комітетом Європейського товариства кардіологів (ESC) з Практичних Настанов були опубліковані оновлені [1] рекомендації 2010 року по менеджменту фібриляції передсердь (ФП) [2]. Нові рекомендації містять відомості про результати масштабних клінічних випробувань, в яких випробовувати нещодавно впроваджені нові оральні антикоагулянти, або «НОАК». Термін НОАК, ймовірно, може втратити актуальність з часом, коли цей клас препаратів стане досить усталеним для терміну «новий»; до того ж, існує альтернативна назва ПОАК (DOAC) (прямі оральні антикоагулянти), але для висвітлення основної мети цього документу і уникнення непорозуміння, застосовувався термін НОАК.

Незважаючи на появу результатів нещодавніх клінічних досліджень і накопичений клінічний досвід, Європейське Товариство Первинної

Медицини з серцево-судинних захворювань (EPCCS) вважає за необхідне здійснити більш широку імплементацію існуючих рекомендацій (ESC тощо) в роботу фахівців загальної практики, що буде оптимальним за умов доповнення контекстними ремарками і уточнення доказової бази з метою практичного застосування в системі первинної медичної допомоги. У зв'язку з цим EPCCS створила робочу групу з питань Профілактики Інсульту при Фібриляції Передсердь (SPAF) для розробки настанови, заснованої на доказах, щодо SPAF в системі первинної медичної допомоги. Значною мірою представлені рекомендації співпадають з існуючими рекомендаціями ESC та іншими Європейські рекомендації, включно з переглянутими рекомендаціями UK NICE 2014 [3]. Натомість, в рекомендаціях EPCCS чітко окреслені переважні (умови бездоганної практики, першочергові заходи) та опціональні (альтернативні заходи) діагностичні і лікувальні стратегії, оскільки усвідомлюється, що обладнання і ресурси первинної медичної допомоги значно варіюють в Європі.

Цей документ не використовує загальноприйнятту класифікацію рекомендацій та рівнів доказовості, оскільки це може бути незрозумілим для деяких лікарів загальної практики і, більш того, вони менш ефективні в оцінці епідеміологічних або діагностичних досліджень, ніж результати клінічних випробувань. Натомість була застосована «зручна для користувача» термінологія, що використовується UK National Institute for Health and Excellence (NICE) для визначення сили рекомендацій, тобто деякі рекомендації можуть бути більш обґрунтовані, ніж інші. Робоча Група з Настанов EPCCS розробила свої рекомендації на основі «компромісу між ефективністю і безпечністю інтервенцій, з урахуванням якості базових доказів». Формулювання, які містяться в представлених рекомендаціях (див. Вставка 1) слід трактувати як впевненість, з якою ця рекомендація здійснена (сила рекомендації). За думкою експертів NICE, доцільно обговорювати з пацієнтом ймовірні ризики і переваги інтервенцій, їх цінності і значущість. Таке обговорення допоможе лікарю і пацієнту досягти цілком обґрунтованої інформованої згоди.

Для висвітлення узагальнюючих рекомендацій комітет авторів вирішив окреслити, де ствердження має чітке доказове підґрунтя (зеленим кольором), а ті, що є більш прогнозованими або заснованими на консенсусі – виділити синім кольором. Визначено також, чи проводились дослідження в умовах надання первинної медичної допомоги, і таким чином, отримані докази є більш актуальними. Робоча група також досліджувала можливі недоліки у величезній доказовій базі, зазначеної у настановах по SPAF і ідентифікувала невіршені питання і перспективи подальших досліджень.

Вставка 1: Сила (Значущість) Рекомендацій

Наступне кольорове кодування буде використовуватися у всьому документі для вказівки на силу окремих рекомендацій.

Втручання, які слід (або не повинні) використовувати - "Сильна" рекомендація

"Бажано" (і схожі слова, такі як "пропонується" або "доцільно") вказує на рівень впевненості, що стосується більшості пацієнтів, а від втручання очікується більше зиску, ніж шкоди, і воно є фінансово вигідним. Подібні вирази (на кшталт "Не пропонуйте ...") використовуються, коли є впевненість, що втручання не буде бути корисним для більшості пацієнтів.

Заходи, які можуть бути застосовані
Вираз "розгляньте" вказує на рівень впевненості, коли від втручання очікується більше користі, аніж шкоди для більшості пацієнтів, і це є економічно обґрунтованим, але інші варіанти втручання аналогічно економічно ефективними. Вибір виду втручання, і прийняття рішення щодо здійснення втручання взагалі, по більшості, залежить від цінностей і вподобань пацієнта, таким чином, медичний фахівець має приділити більше часу для вибору тактики і обговорення можливих варіантів з пацієнтом.

Термінологія використана з дозволу від NICE

1. Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою серцевою аритмією, що вражає приблизно 1-2% від загальної чисельності населення [1, 2]. Ця патологія є особливо поширеною серед літніх людей, причому на ФП страждають більше 5% осіб у віці старше 65 років, і близько 10% людей, старших за 75 років [4-6]. Зважаючи на тенденцію до старіння населення, слід очікувати більшу поширеність ФП [7]. За даними Реєстру Досліджень Загальної Практики (GPRD) - великої ретроспективної бази даних в Сполученому Королівстві, спостерігається постійне збільшення поширеності ФП у чоловіків та жінок різного віку з початку 1990-х років [8]. За прогнозами американських експертів, до 2050 р. ураженість населення на ФП зросте вдвічі, за умови, що темпи росту виявлення ФП за останнє десятиліття не продовжать прискорюватись. Якщо показники поширеності ФП продовжать зростати, як понині, то слід очікувати трьохкратне зростання поширеності ФП [9-11]. Окрім старіння населення, зростаюча поширеність ФП також пояснюється вищими показниками виживання пацієнтів після гострих коронарних подій та більшою обізнаністю медичних фахівців щодо важливості діагностики ФП.

Клінічна картина пацієнтів з фібриляцією передсердь

Пацієнти з ФП можуть мати такі симптоми, як серцебиття, знесилення, запаморочення, дискомфорт за грудиною та задишка, що може погіршувати якість життя [12]. Ступінь виразності цих симптомів значно варіює, від пацієнтів, які є абсолютно безсимптомними, до тих, хто є повністю недієздатним внаслідок аритмії. Обговорення методів контролю за частотою серцевих скорочень і ритмом не є предметом цих рекомендацій, адже вони сфокусовані виключно на профілактиці інсульту.

Важливо відзначити, що для багатьох пацієнтів з ФП цей стан

є досить часто безсимптомним чи пов'язаним з незначними симптомами, які ігноруються або залишаються нерозпізнаними пацієнтами, - отже, для виявлення аритмії на загал, необхідно проводити скринінг ФП.

Вочевидь, найважливішим наслідком ФП є ризик кардіоеMBOLІчного інсульту. За даними Фремінгемського дослідження, ризик інсульту у пацієнтів з ФП в 5 разів вищий, порівняно з особами того ж віку з нормальним синусовим ритмом [13], а також удвічі вищий ризик загальної смертності і серцевої недостатності. Близько 20-25% усіх ішемічних інсультів пов'язані емболією, внаслідок ФП [14]. Пацієнти з ФП мають не тільки вищий ризик інсультів, але й більшу частоту повторних інсультів, як фатальних, так і нефатальних [13]. Крім того, у пацієнтів з ФП перебіг інсультів є більш важким, аніж у пацієнтів з інсультом, не асоційованим з ФП, незалежно від віку [15]. Після інсульту пацієнти з ФП значно частіше є непрацездатними і можуть потребувати більш тривалого догляду і лікування [16, 17]. Така недієздатність є основним джерелом занепокоєння пацієнтів і асоційована з високими витратами для системи охорони здоров'я.

Типи фібриляції передсердь

Згідно настанови ESC, розрізняють різні форми ФП, які класифікують за тривалістю, зокрема пароксизмальна (зазвичай <48 годин), персистуюча (> 7 днів) і постійна (> 1 рік) [1, 2]. Ця класифікація є дещо суперечливою і їх застосування в клінічній практиці може бути обмеженим. Проте, вони можуть бути релевантними для визначення алгоритму лікування ФП в цілому, без спрямування натомість на ризик інсульту, асоційованого з ФП. Вважається, що ризик інсульту є однаковим для всіх форм ФП [18].

ФП досить часто асоціюється з іншою коморбідною патологією, особливо у осіб похилого віку. Частіше це спостерігається у пацієнтів, які мають структурне захворювання серця або дихальної системи, а також серцево-судинні фактори ризику, такі як гіпертонія. ФП також може бути асоційована з іншими захворюваннями, найбільш поширеним коморбідним захворюванням є патологія щитовидної залози або раптове виникнення ФП після вірусної інфекції. У пацієнтів молодшого віку, окремі епізоди ФП можуть виникати після значних навантажень, зокрема надлишкових спортивних тренувань чи гострого отруєння алкоголем. У 1 з 6 осіб неможливо визначити певну причину захворювання - інколи його називають «ідіопатична» ФП, яка більш притаманна пацієнтам, молодшим за 65 років. У деяких випадках лікування основного захворювання може вирішити проблему ФП; це особливо актуально для пацієнтів з гіпертиреозом. Модифікація кардіоваскулярних факторів ризику може також бути ефективною для запобігання виникнення ФП [19, 20].

Також важливо враховувати існуючу різницю між клапанними і неклапанними типами ФП, оскільки це впливає на менеджмент захворювання. У рекомендаціях ESC [1, 2] термін «клапанна ФП» використовується для позначення того, що ФП пов'язана з ревматичними клапанними вадами (переважно мітральним стенозом) або протезованими серцевими клапанами. Різниця, в основному, має історичний аспект, однак, самі визначення можуть бути змінені.

Сьогодні, завдяки вдосконаленню технології зображень та кращому скринінгу пацієнтів, переважна більшість (до 95%) пацієнтів з діагнозом ФП має певний ступінь клапанного захворювання [11]. Хворі з клінічно значущою клапанною хворобою або механічним серцевим клапаном, потребують призначення антикоагулянтів класу антагоністів вітаміну К, незалежно від наявності ФП, і є націленими вищі значення МНС. Ця стратегія пов'язана з більш високим ризиком стазу крові при наявності протезованих або механічних клапанів і

різною активацією коагуляційного каскаду. Єдине дослідження, де випробовували NOAC у пацієнтів з механічними клапанами серця, було зупинене після рандомізації 250 пацієнтів, оскільки застосування NOAC, що використовувався у вищих дозах, ніж при неклапанній ФП, асоціювалось з вищою частотою інсультів і ризиком кровотеч, порівняно з антагоністами вітаміну К [21].

Тріпотіння передсердь, інший тип передсердної аритмії, іноді розглядається одночасно з ФП. Тріпотіння передсердь і ФП представляють собою різні діагнози, натомість перше частіше піддається терапії по контролю серцевого ритму, але ризик інсульту є аналогічним. Пацієнти з тріпотінням передсердь частіше згадуються відносно аспектів лікувальної тактики і спостерігаються таким же чином, як і при наявності ФП.

Загалом, всі типи ФП, за винятком клінічно значущої клапанної ФП і ФП за наявності протезованих клапанів, слід розглядати як ідентичні, з точки зору ризику виникнення інсульту. Визначення типу ФП зумовлює діагностичний алгоритм, який може бути застосований для контролю за джерелом серцевого ритму, або частотою серцевого ритму, натомість ризик інсульту є аналогічним в кожній ситуації. Важливо підкреслити, що відновлення синусового ритму не знижує ризик інсульту [20, 22-24].

Медико-соціальний тягар фібриляції передсердь

ФП в значній мірі впливає як на кожного пацієнта, так і на систему охорони здоров'я взагалі. Це також асоціюється зі збільшенням смертності, серцевої недостатності та високими показниками госпіталізації внаслідок інсульту. Показники частоти стаціонарного лікування і повторних госпіталізацій є одними з найбільш істотних чинників, що впливають на витрати в системі охорони здоров'я [25-27]. Окрім фінансових затрат, пацієнти побоюються інсультів через високі ризики несприятливих наслідків на кшталт інвалідності. ФП є дуже поширеним явищем; що уражає 1-2% населення в цілому. Оскільки покращилися показники профілактики інсультів завдяки впливу на такі фактори ризику, як гіпертонія і транзиторні ішемічні атаки, очікується збільшення пропорційної частки інсультів, асоційованих з ФП. Таким чином, ФП є важливим модифікованим фактором ризику інсульту, що доцільно належним чином лікувати у всіх пацієнтів.

Роль лікаря загальної практики в профілактиці інсульту при фібриляції передсердь

ФП досить часто співіснує з іншими хронічними захворюваннями, такими як серцева недостатність. Ці патологічні стани можуть ініціювати або загострювати один одного. За тривалий період часу існування ФП можуть виникати значні процеси кардіального ремоделювання, які можуть змінювати менеджмент обох патологічних станів. Результати нещодавнього епідеміологічного дослідження показали, що 5% людей віком понад 65 років мають ФП, і, принаймні три інші супутні хронічні стани [28]. Це означає, що лікар загальної практики може відігравати важливу, центральну роль в лікуванні, оскільки він або вона знає і може одночасно лікувати різні патологічні стани.

Більше, ніж будь-який інший спеціаліст, лікар загальної практики знає всю ситуацію пацієнта, включно з повним медичним станом, соціальними умовами, сімейним оточенням і психосоціальним контекстом. Всеосяжний догляд поліпшує якість і тривалість життя хворих з ФП, до того ж лікар загальної практики займає ключове положення в багатьох європейських системах охорони здоров'я. Інформування лікарів загальної практики про останні досягнення в превентивних стратегіях інсульту є життєво необхідним для

забезпечення ефективного, високого рівня якості первинної допомоги пацієнтам.

Практичні рекомендації

Базуючись на існуючій доказовій базі даних та досвіді ми рекомендуємо керуватись в умовах первинної медичної допомоги наступним:

Інтервенції, які слід застосовувати:

- **ФП є однією з головних причин виникнення інсульту, який можна попередити; асоціюється з ризиком більш важким за перебігом інсультом, і тому представляє собою величезну загрозу для здоров'я пацієнтів, є модифікованим фактором ризику для хворих і стратегічною патологією для різних систем охорони здоров'я.**
- **ФП відповідає всім критеріям Вілсона-Юнгнера для проведення скринінгу.**
- **Всі хворі з ФП, незалежно від типу ФП, мають підвищений ризик інсульту, оскільки аритмія виникає або персистує при певних коморбідних патологічних станах і тому всім пацієнтам з ФП слід пропонувати оцінку їх ризику інсульту (див. розділ 3).**
- **Пацієнтам, що отримують лікування з приводу ФП з подальшим відновленням синусового ритму, доцільно оцінювати ризик інсульту так, ніби вони все ще мають ФП, а також продовжувати превентивну щодо інсульту терапію, якщо раніше було призначено терапію по контролю за серцевим ритмом. Рішення щодо зупинення прийому антикоагулянтів повинно прийматись відповідним фахівцем.**

2. Як виявляти Фібриляцію Передсердь? Чи потрібен Скринінг Фібриляції Передсердь?

Обґрунтування діагностичної доцільності виявлення випадків рутинним скринінгом

Пацієнти з ФП можуть мати симптоми, зокрема ФП має бути виявлена у будь-кого, хто скаржиться на серцебиття (тремтіння або нерегулярне серцебиття), запаморочення, дискомфорт в грудях, задишку, та / або зниження толерантності до фізичного навантаження. Також дуже неспецифічні симптоми, на кшталт загального нездужання, можуть бути проявом ФП. У пацієнтів з певними супутніми захворюваннями частіше виникає ФП. Як зазначено в Рекомендаціях ESC, пацієнти з гіпертензією, серцевою недостатністю, клапанною хворобою серця, ішемічною хворобою серця, дисфункцією щитовидної залози, ожирінням, цукровим діабетом, хронічним обструктивним захворюванням легень, апное сну і хронічною хворобою нирок, наряду з більш рідкісними серцевими порушеннями, зокрема кардіоміопатіями, дефектами міжпередсердної перетинки та іншими вродженими вадами серця, більш схильні до виникнення ФП [2].

Втім, не всі пацієнти з ФП мають симптоми, і тому вони можуть бути невідомими про наявність аритмії. Зареєстровані випадки, навіть коротких епізодів прихованої ФП, (що зазвичай реєструються імплантованими пристроями і моніторингом ЕКГ за Холтером) значно збільшують ризик інсульту [29, 30] і представляють собою доцільність для проведення раціонального скринінгу.

В дослідженні SAFE було показано, що рутинний скринінг за допомогою пальпації пульсу в загальній практиці дозволяє виявити

велику кількість хворих з раніше не діагностованою ФП, порівняно із звичайним оглядом (1,64% на рік шляхом скринінгу проти 1,04% на рік з при звичайних оглядах), що дозволило виявити таким чином 169 випадків ФП [31]. Важливо відзначити, що за результатами нещодавнього аналізу дослідження SAFE було показано, що ступінь ризику інсульту у пацієнтів з ФП, виявленою за допомогою раціонального і системного скринінгу, були однаковими. Ці дані дозволяють припустити, що вони активний скринінг щодо ФП у пацієнтів старше 65 років може виявити пацієнтів, які потребують лікування антикоагулянтами, відповідно до CHADS2 критеріїв [32]. Нові технології, такі як модифіковані сфігмоманометри здатні виявляти нерегулярний пульс і підвищувати частоту виявлення ФП. В умовах загальної клінічної практики наявність пристроїв, які здатні виявляти ФП є обладдливим фактом. Втім, слід зауважити, що дотепер не проводилося рандомізованих досліджень, які б надали прямі докази того, що пацієнти з ФП, які виявлені шляхом рутинного скринінгу, мають аналогічний прогноз порівняно з випадками ФП, виявленими без скринінгу [32]. Тим не менш, всі наявні натепер докази, хоча і в невеликій кількості, вказують на порівняний прогноз для обох груп.

Підтвердження діагнозу при підозрі на фібриляцію передсердь

У пацієнтів з підозрою на ФП, можна підтвердити діагноз за допомогою ЕКГ, переважно 12-канальної. Відсутність Р-зубця і абсолютно нерегулярні R-R інтервали є характерними особливостями ФП на ЕКГ, однак, зміни на ЕКГ можуть бути незначними, тому для підтвердження діагнозу потрібен компетентний фахівець [6]. Адекватна інтерпретація одноканального запису ЕКГ може розглядатись такою ж достовірною, як і 12-канальний запис ЕКГ з метою виявлення або виключення ФП [33].

Для підвищення ефективності рутинного скринінгу, необхідно здійснювати запис ЕКГ одразу незабаром після виявлення нерегулярного пульсу [34]. Якщо виникає затримка часу, такі пацієнти можуть залишитись з не діагностованою патологією, тому що відбувається відновлення синусового ритму, або пацієнти можуть втратити мотивацію до участі у скринінгу і це унеможливіє здійснення запису ЕКГ. В такому випадку одноканальна ЕКГ має певну перевагу, завдяки можливості здійснити її терміново і тривалості запису одну хвилину, порівняно з 12-канальною ЕКГ, запис якої триває зазвичай 10 сек.

Існують певні розбіжності щодо значущості «коротких» епізодів ФП; як довго має тривати епізод ФП для того, щоб це вважати значущою аритмією?

Існує прямий взаємозв'язок між тяжкістю ФП та ризиком інсульту, включно з пароксизмальною формою ФП [29]. Натомість, дотепер є неясним, чи існує причинно-наслідковий зв'язок між дуже коротким нападом ФП та ризиком інсульту, оскільки це може спостерігатись у осіб молодого віку, які мають низький ризик ішемічного інсульту.

Залишається також неясним, скільки і як довго мають тривати напади ФП, щоб призвести до структурних уражень передсердя і всього серця, що асоціюється з високим ризиком тромбоемболізму. Зазвичай, для підтвердження діагнозу ФП, запис ЕКГ повинен відображати щонайменш 30 секунд аритмії, але цей критерій не був встановлений згідно доказової бази і був розроблений для прийняття рішень щодо здійснення кардіоверсії чи стимуляції водія ритму. Виходячи з цього, 10-секундний запис 12-канальної ЕКГ, можливо, є достатнім для практичного застосування.

Практичні рекомендації

- Слід здійснювати рутинний скринінг випадків ФП у всіх пацієнтів віком старше 65 років, і у тих, хто знаходиться під тривалим спостереженням з приводу наявної серцево-судинної патології:
- Пальпація пульсу, щонайменш раз на рік, може бути імплементована до протоколу вже існуючих медичних оглядів, наприклад під час щорічного диспансерного огляду та / чи під час вакцинації проти грипу чи візитів до аптеки.
- У разі виявлення аритмії при пальпації пульсу:
- Необхідно здійснити 12-канальний запис ЕКГ незабаром після цього. Інтерпретація 12-канальної ЕКГ має проводитись компетентним фахівцем.

Альтернативний підхід

- Модифіковані сфігмоманометри або інші пристрої, здатні реєструвати ЕКГ хоча б в одному відведенні, можуть бути застосовані замість пальпації пульсу використовуватись реєстрації ЕКГ для виявлення нерегулярного імпульсу, натомість проведення з 12-канальної ЕКГ є необхідним для підтвердження епізоду ФП.
- Якщо у співробітників установці первинної медичної допомоги немає достатньої кваліфікації для впевненого трактування запису 12-канальної ЕКГ, це має бути здійснено відповідним спеціалістом фахівцем. За даними 12-канального запису ЕКГ може також отримати іншу корисну інформацію стосовно серцевої діяльності.

Перспективи подальших досліджень / сфери недостатньої доказової бази:

- Доцільно встановити, яка саме тривалість і частота нападів ФП являє собою істотний ризик виникнення інсульту для призначення відповідного лікування
- За відсутності проспективних клінічних випробувань, необхідно систематизувати більше даних про follow-up спостереження пацієнтів, що були виявлені при рутинному скринінгу, на кшталт дослідження SAFE [31, 32], адже це буде корисними для визначення питання, чи є аналогічним ризик пацієнтів з рутинного скринінгу, порівняно з випадками ФП, які були виявлені протягом системної діагностичної процедури за той же періодом часу.
- Дослідження на предмет «скринінг плюс лікування» в порівнянні зі звичайним диспансерним наглядом, доцільно проводити, щоб визначити, чи є комплексний нагляд за пацієнтом більш ефективним для зниження ризику і наслідків інсульту.

3. Як Визначити Лікувальну Тактику щодо Ризик Інсульту при Фібриляції Передсердь?

Оцінка ризику інсульту при фібриляції передсердь

При призначенні антитромботичних препаратів для зниження ризику інсульту при ФП, доцільно визначати як потенційний ризик тромбоемболії, так і ризик кровотеч. «Кого не лікувати? «це питання, принаймні так само важливе, як і запитання «кого лікувати?», оскільки завдяки властивостям, кожен вид антитромботичної терапії асоціюється з ризиком кровотеч.

Шкала CHADS2 є значущим інструментом, який вже протягом

Таблиця 1 Компоненти шкал CHADS2 і CHA2DS2 -VASc

Показник	CHADS2 шкала	Бали	CHA2DS2 -VASc шкала	Бали
Серцева недостатність (або систолічна дисфункція лівого шлуночка)	C	1	C	1
Гіпертензія: АТ постійно є вищій за 140/90 мм рт ст, або отримує лікування з приводу гіпертензії	H	1	H	1
Вік ≥75 років	A	1	A2	2
Цукровий діабет	D	1	D	1
Інсульт, ТІА, або тромбоемболія в анамнезі	S2	2	S2	2
Судинна патологія (ХІНК, ІМ, атерому аорти)			V	1
Вік 65-74 роки			A	1
Жіноча стать			Sc	1

Ці спостереження підкреслили необхідність більш надійного розрахунку в оцінюванні ступеня ризику інсульту. З того часу була розроблена шкала CHA2DS2-VASc, яка налічувала додаткові фактори ризику з максимальною кількістю балів 9 у порівнянні з максимумом 6 в шкалі CHADS2 (див. таблицю 1 для компонентів шкали CHA2DS2 -VASc). Вік може зумовити 2 бали, ніж 1, якщо пацієнту ≥75 років. Судинні захворювання і жіноча стать також додає бали [1, 2] – останній показник, однак, лише сприяє оцінці, зокрема, якщо жіноча стать є єдиним фактором ризику інсульту, то кількість балів за шкалою CHA2DS2 -VASc дорівнює 0. Такий оновлений підрахунок ризику вдосконалює стратифікацію ризику хворих на ФП, що мали кількість балів 0 або 1 за шкалою CHADS2.

Порівнюючи ступінь ризику на основі шкали CHA2DS2-VASc зі ступенем ризику, що розраховувався за шкалою CHADS2=0 і CHADS2=1, спостерігалась різна частота виникнення інсультів щороку для аналогічних показників за шкалою CHA2DS2-VASc з кількістю балів 0-4 [39]. Порівнюючи категорії CHADS2, при оцінці ризику за шкалою CHA2DS2-VASc ймовірність частоти щорічних подій збільшувалась прогресивно до кожного балу шкали, найнижчий з яких був відповідно нижче, аніж усі події, асоційовані з ризиком настання подій при застосуванні шкали CHADS2. Таким чином, оновлена шкала дозволяє ідентифікувати пацієнтів з дійсно низьким ризиком; зокрема, за даними масштабного Данського реєстру, серед осіб з CHADS2= 0-1, за шкалою CHA2DS2-VASc = 0 ступінь інсульту / тромбоемболії виявилась 0,84 на 100 осіб-рік (95% ДІ: 0,65-1,08); у тих, що мали CHA2DS2-VASc = 1, ризик становив 1,79; тоді як пацієнти з CHA2DS2-VASc = 2 мали вже ризик 3,67; при CHA2DS2-VASc = 3 ризик становив 5,75 і при CHA2DS2-VASc = 4 ризик виявився 8,18 на 100 осіб-рік, після 1 року спостереження. Особи з ризиком за CHADS2 = 0 не були усі однакові за показником «низького рівню ризику», при ранжуванні частоти однорічних подій, починаючи від 0,84 (шкала CHA2DS2-VASc = 0), до 1,75 (CHA2DS2-VASc = 1), до 2,69 (шкала CHA2DS2-VASc = 2), до 3,20 (CHA2DS2-VASc score = 3). Частота подій у пацієнтів з CHADS2= 1 становила 1,93 на 100 осіб-рік (CHA2DS2-VASc = 1), 4,05 (CHA2DS2-VASc = 2), до 5,81 (CHA2DS2-VASc = 3) і 8,18 на 100 осіб-рік (CHA2DS2-

певного часу застосовується для оцінки ризику інсульту у пацієнтів з АФ [35, 36] (див. таблицю 1 показників CHADS2). Пацієнтам з низьким та помірним ризиком інсульту (оцінка за шкалою CHADS2 0 або 1 балів) рекомендовано не призначати антикоагулянти, оскільки вважається, що ризик кровотечі перевищує ймовірний ризик виникнення інсульту. Кількість балів за CHADS2 шкалою більше 2 значно більше асоціюється з високим ризиком інсульту, і тому призначення антикоагулянтів представляється доцільним. Втім, більш нещодавні дані вимагають удосконалення цієї точки зору. Навіть у групі пацієнтів низького ризику, спостерігається виникнення інсульту після ФП в 2-3% випадках [37]. У великому дослідженні ACTIVE-W було встановлено, що рівень інсульту становить 2,2% на рік при наявності середнього ступеня ризику (CHADS2= 1) у пацієнтів з ФП, яких лікували ацетилсаліциловою кислотою (АСК) [38].

VASc = 4) після 1 року спостереження. [39]. Отже, стратифікація ризику інсульту за шкалою CHA2DS2- VASc дозволяє ідентифікувати пацієнтів зі значним ризиком, які б не мали підлягали призначенню антикоагулянтів для профілактики інсульту відповідно до шкали CHADS2.

Покращена стратифікація ризику за допомогою шкали CHA2DS2-VASc на відміну від шкали CHADS2 була підтверджена в декількох дослідженнях [40-44], і в існуючому гайдлайні ESC шкала CHA2DS2-VASc є рекомендованою для оцінки ризику інсульту [1]. Відповідність частоти таких подій як госпіталізація і смертність внаслідок тромбоемболії (включно з емболією периферичної артерії, ішемічним інсультом та тромбоемболією легеневої артерії) відповідно для кожної шкали CHADS2 і CHA2DS2-VASc представлено в табл.2.

Таблиця 2. Кількість подій, залежно від категорії (кількості балів) при оцінці ризику за шкалами CHADS2 і CHA2DS2-VASc

Категорія ризику інсульту	Частота щорічних подій при 1-річному спостереженні	Частота щорічних подій при 15-річному спостереженні	Частота щорічних подій при 10-річному спостереженні
CHADS2 шкала			
0	1.67 (1.47 - 1.89)	1.28 (1.19 - 1.38)	1.24 (1.16 - 1.33)
1	4.75 (4.45 - 5.07)	3.70 (3.55 - 3.86)	3.56 (3.42 - 3.70)
2	7.34 (6.88 - 7.82)	5.58 (5.35 - 5.83)	5.40 (5.18 - 5.63)
3	15.47 (14.62 - 16.36)	10.29 (9.87 - 10.73)	9.89 (9.50 - 10.31)
4	21.55 (20.03 - 23.18)	14.00 (13.22 - 14.82)	13.70 (12.95 - 14.48)
5	19.71 (16.93 - 22.93)	12.98 (11.52 - 14.63)	12.57 (11.18 - 14.14)
6	22.36 (14.58 - 34.30)	16.75 (11.91 - 23.56)	17.17 (12.33 to 23.92)
Категорія ризику CHADS2	Частота щорічних подій	Частота щорічних подій	Частота щорічних подій
Низький ризик (0)	1.67 (1.47 - 1.89)	1.28 (1.19 - 1.38)	1.24 (1.16 - 1.33)
Помірний ризик (1)	4.75 (4.45 - 5.07)	3.70 (3.55 - 3.86)	3.56 (3.42 - 3.70)
Високий ризик (2-6)	12.27 (11.84 - 12.71)	8.30 (8.08 - 8.51)	7.97 (7.77 - 8.17)
Шкала CHA2DS2-VASc			
0	0.78 (0.58 - 1.04)	0.69 (0.59 - 0.81)	0.66 (0.57 - 0.76)
1	2.01 (1.70 - 2.36)	1.51 (1.37 - 1.67)	1.45 (1.32 - 1.58)
2	3.71 (3.36 - 4.09)	3.01 (2.83 - 3.20)	2.92 (2.76 - 3.09)
3	5.92 (5.53 - 6.34)	4.41 (4.21 - 4.61)	4.28 (4.10 - 4.47)
4	9.27 (8.71 - 9.86)	6.69 (6.41 - 6.99)	6.46 (6.20 - 6.74)
5	15.26 (14.35 - 16.24)	10.42 (9.95 - 10.91)	9.97 (9.53 - 10.43)
6	19.74 (18.21 - 21.41)	12.85 (12.07 - 13.69)	12.52 (11.78 - 13.31)
7	21.50 (18.75 - 24.64)	13.92 (12.49 - 15.51)	13.96 (12.57 - 15.51)
8	22.38 (16.29 - 30.76)	14.07 (10.80 - 18.33)	14.10 (10.90 - 18.23)
9	23.64 (10.62 - 52.61)	16.08 (8.04 - 32.15)	15.89 (7.95 - 31.78)
Категорія ризику за шкалою CHA2DS2-VASc	Частота щорічних подій	Частота щорічних подій	Частота щорічних подій
Низький ризик (0)	0.78 (0.58 - 1.04)	0.69 (0.59 - 0.81)	0.66 (0.57 - 0.76)
Помірний ризик (1)	2.01 (1.70 - 2.36)	1.51 (1.37 - 1.67)	1.45 (1.32 - 1.58)
Високий ризик (2-9)	8.82 (8.55 - 9.09)	6.01 (5.88 - 6.14)	5.72 (5.60 - 5.84)

Кількість подій (95%ДІ) зокрема госпіталізації і смертності внаслідок тромбоемболізму (включно з емболією периферичної артерії, ішемічним інсультом та тромбоемболією легеневої артерії) на 100 осіб в рік, для кожної з категорій шкал CHADS2 і CHA2DS2-VASc. Профіль ризиків, по більшості, є схожим при різних періодах спостереження. За даними Olesen et al., DMJ 2011 [40].

Таблиця 3: компоненти шкали ризику HAS-BLED

Клінічна характеристика			Бали
Гіпертензія	Неконтрольована, >160 мм рт ст	H	1
Порушення функції нирок або печінки (1 бал кожне)	Діаліз, трансплантат, Креатинін>200 / л		
Цироз печінки, рівень білірубину>2 норм, АЛТ/АСТ/ЩФ > 3х норм	A	1 чи 2	
Інсульт в анамнезі		S	1
Кровотеча або схильність до кровотеч		B	1
Лабільне МНС	Нестабільне / високе МНС, час в терапевтичному значенні <60%	L	1
Похилий вік	Вік >65	E	1
Зловживання алкоголем або ліками	НСПЗ, антиагреганти,	D	1 чи 2

В таблиці представлені компоненти шкали HAS-BLED (Pisters et al., Eur H J 2010 [2]), що застосовується для оцінки ризику кровотеч

Оцінка ризику кровотечі при терапії антикоагулянтами

Кровотеча є важливим, потенційно серйозним побічним ефектом антикоагулянтної терапії, що слід враховувати стосовно всіх пацієнтів до початку лікування.

Ризик кровотечі можна оцінити за допомогою шкали HAS-BLED, яку було впроваджено рекомендаціями ESC 2010 року (див. табл. 3 щодо складових шкали HAS-BLED) [2, 45]. Шкала HAS-BLED нараховує дев'ять факторів ризику розвитку кровотечі, які слід оцінювати до початку призначення антитромбоцитарної терапії. Найважливіший фактор, що детермінує як ризик інсульту, так і ризик кровотечі є вік пацієнта [1, 46-49], що виправдовує його подвійне тлумачення в шкалі CHA2DS2-VASc. Певні фактори є потенційно модифікованими, зокрема гіпертонія та погіршення функції нирок. Лікування цих коморбідних станів, відповідно, зменшує ризик кровотечі.

За результатами ретроспективного клінічного спостереження було підтверджено збільшення частоти виникнення кровотечі при наявності додаткових балів за шкалою HAS-BLED [46]. Предиктивна точність шкали HAS-BLED для розрахунку ризику кровотечі була підтверджена у декількох дослідженнях, в яких випробовували НОАК [48, 50, 51], а також в «умовах реального світу», тобто нерандомізованих для досліджень пацієнтів з ФП, що отримували антикоагулянтну терапію [46, 47, 52]. Таблиця 4 показує ймовірність частоти великих кровотеч за категоріями шкали HAS-BLED, як це було виявлено у не відібраних для досліджень пацієнтів, що приймали антикоагулянти. Шкала HAS-BLED була визнана, щонайменш, такою ж прийнятною, як і більш давні і складніші шкали, на кшталт ATRIA і NEMORR2HAGES у хворих з ФП [46, 49-53], а також у осіб без ФП [54]. Завдяки своїй простоті, шкала HAS-BLED є визнаним інструментом вибору для оцінки ризику кровотечі [1, 49].

Таблиця 4. Частота виникнення значущих кровотеч за категоріями HAS-BLED

Шкала HAS-BLED	Частота (%/ рік) значущих кровотеч
0	0
1	0.83
2	1.88
3	5.72
4	5.61
>5	16.48

Частота серйозних кровотеч на категорію HAS-BLED, як видно з невідібраної популяції пацієнтів з ФП, які отримували антикоагулянти. N = 937 хворих. Медіана спостереження становила 952 (IQR: 785-1074) днів. С-статистика як кількісна змінна: 0,71 і 0,68 як дихотомічна змінна (Roldan et al., Chest 2013 [52])

Шкала HAS-BLED може бути застосована для виявлення пацієнта з підвищеним ризиком, і підкреслити можливості зниження ризику кровотечі шляхом модифікації фактору ризику. Втім шкала HAS-BLED не є прийнятною у якості інструмента щодо рішення відносно доцільності (або недоцільності) призначення антикоагуляції.

Була змодельована ситуація, що не може існувати такої комбінації, де ризик кровотечі перевищує ризик антикоагуляції за шкалами CHA2DS2-VASc і HAS-BLED (див. табл. 5 для чистої клінічного зиску різних комбінацій CHA2DS2-VASc та HAS-BLED при оцінці різних антитромботичних режимів) [46], маючи на увазі, що антикоагуляція завжди є прерогативою з точки зору корисного ефекту. Тому шкала HAS-BLED, перш за все, має спрямувати пацієнта і лікаря знижувати модифіковані ризики кровотечі (а саме високий артеріальний тиск, порушені функції печінки та нирок, контролювати лабільне МНС, оцінювати взаємодіючі ліків і прийом алкоголю), але ніяк не приймати рішення відносно призначення антикоагулянтів - це рішення базується виключно на оцінці ризику інсульту.

Часті падіння іноді розглядають як аргумент для непризначення антикоагулянтів слабким хворим, але доказові дані свідчать про те, що вплив падінь на ризик кровотеч є досить низьким, і пацієнту потрібно впасти багато разів, перш ніж фактично збільш ризик кровотечі. Перспективне дослідження, яке є більш надійним, ніж ретроспективний аналіз, не продемонструвало додаткового ризику кровотечі для пацієнтів, що приймають антикоагулянти, з високою частотою падінь [55]. Більше того, індивідуальні вподобання пацієнта не слід ігнорувати; деякі пацієнти готові терпіти багато кровотеч, якщо зважити, що це зможе запобігти інсульту та його наслідкам [56]. Загалом, слід зауважити, що стосується пацієнтів, молодших за 70 років [49, 52, 53], ці шкали оцінки ризику залишаються менш досконалими предикторами індивідуального ризику.

Таблиця 5: Чиста клінічна вигода (95% довірчий інтервал) для комбінацій різних показників CHA2DS2-Vasc та HAS-BLED при різних антитромботичних режимах.

	Ішемічний інсульт		Геморагічний інсульт		ABK шкала HAS-BLED		ACK шкала HAS-BLED		ABK+ACK шкала HAS-BLED	
	N (%)	Осіб за рік з ризиком	N (%)	Осіб за рік з ризиком	≤2	≥3	≤2	≥3	≤2	≥3
CHADS₂										
0 балів	323 (1.0)	157279	184 (0.6)	157511	-0.02 (-0.09 to 0.06)	0.19 (-1.39 to 1.77)	-0.10 (-0.20 to -0.00)	0.37 (-0.74 to 1.48)	-0.25 (-0.48 to -0.03)	-
1 бал	1853 (3.9)	169755	436 (0.9)	170606	0.84 (0.70 to 0.99)	0.56 (0.16 to 0.95)	-0.26 (-0.44 to -0.07)	0.21 (-0.18 to 0.60)	0.46 (0.17 to 0.75)	0.6 (0.14 to 1.07)
2-6 балів	5034 (7.9)	180237	761 (1.2)	182250	1.95 (1.70 to 2.20)	2.68 (2.33 to 3.04)	0.21 (-0.14 to 0.55)	0.3 (-0.08 to 0.68)	1.67 (1.20 to 2.13)	2.31 (1.86 to 2.76)
CHA2DS2-VASc										
Низький ризик (0 балів)	46 (0.4)	6020	32 (0.3)	66076	-0.11 (-0.20 to -0.03)	-	-0.00 (-0.09 to 0.08)	-	-0.03 (-0.21 to 0.15)	-
Помірний ризик (1 бал)	170 (0.9)	86370	108 (0.6)	86474	-0.02 (-0.15 to 0.11)	0.25 (-0.86 to 1.36)	-0.02 (-0.15 to 0.11)	0.14 (-0.89 to 1.17)	-0.20 (-0.46 to 0.06)	-
Високий ризик (2-9 балів)	6994 (6.2)	354881	1241 (1.1)	357817	1.19 (1.07 to 1.32)	2.21 (1.93 to 2.50)	-0.04 (-0.22 to 0.14)	0.23 (-0.06 to 0.53)	0.81 (0.56 to 1.07)	1.97 (1.62 to 2.32)

Чиста клінічна вигода була розрахована як: (ішемічна швидкість інсульту без лікування - ішемічний інсульт на лікування) - 1,5 * (частота внутрішньочерепних крововилив у лікуванні - частота внутрішньочерепних крововиливів без лікування), таким чином, врівноважується ризик ішемічного інсульту щодо внутрішньочерепного кровотечі. Значення, що дорівнюють нулю, сприяють лікуванню. Ці дані показують, що в ситуаціях, коли ризик високого ризику інсульту (CHA2DS2-VASc > 2) і високий ризик кровотечі (HAS-BLED > 3), лікування антитромботичними препаратами є корисним. У разі, якщо було менш, ніж 200 чоловік-років, у відповідній в клітині клінічна користь не була розрахована. ACK: ацетилсаліцилова кислота; ABK: антагоніст вітаміну К. Адаптовано з: Olesen et al., *Thrombosis and Haemostasis* 2011 [46].

Практичні рекомендації

Базуючись на основі поточних доказів та досвіді, ми рекомендуємо наступну стратегію оцінки ризику інсульту і кровотечі в системі первинної медичної допомоги у пацієнтів з вже діагностовано ФП:

Інтервенції щодо ризику інсульту та кровотечі, які слід використовувати

- Оцінка ризику за шкалою CHA2DS2-VASc є ліпшою за шкалу CHADS2 для оцінки ризику інсульту в при ФП, і її доцільно застосовувати спеціально для визначення пацієнтів, кому не слід призначати антикоагулянти.
- Альтернативно, зважаючи на те, що шкала CHADS2 є простішою для використання, ризик інсульт для пацієнтів можна спочатку оцінити, використовуючи шкалу CHADS2, але якщо кількість балів становить 1 або менше, доцільно провести додаткову оцінку за шкалою CHA2DS2-VASc для виявлення пацієнтів, яким не слід призначати антикоагулянти.
- У разі, якщо кількість балів за шкалою CHA2DS2-VASc дорівнюватиме 0, пацієнтам не слід призначати антитромбоцитарну, або антикоагулянтну терапію.
- Пацієнтам з кількістю балів за шкалою з CHA2DS2-VASc вище 2 доцільно запропонувати антикоагулянтну терапію. Якщо кількість балів за шкалою CHA2DS2-VASc дорівнює 1, доцільно розглянути призначення антикоагулянтної терапії, базуючись на будь-якому рішенні про лікування, включно зі ставленням пацієнта до лікування і після обґрунтування питання ефективності і безпечності зазначеного лікування.
- В подальшому, шкалу HAS-BLED слід використовувати для оцінки ризику кровотечі, з метою модифікації цих ризиків шляхом індивідуальної корекції тих факторів, які можуть бути змінені.
- Недоцільно використовувати шкалу HAS-BLED, щоб вирішити, чи призначати антикоагулянтну терапію пацієнту, чи ні, у тих

осіб, що мають кількість балів за шкалою CHA2DS2-VASc 2 або вище; але у випадку кількості балів 1 за шкалою CHA2DS2-VASc, шкалу HAS-BLED слід розглядати для оптимізації балансу ефективності антикоагулянтної терапії.

- Доцільним є проведення регулярної переоцінки, вважається один раз на рік, стану ризиків пацієнтів з ФП, залежно від зміни факторів ризику (зміна вікової категорії, поява гіпертензії тощо).

Шкали розрахунку ризиків доступні на веб-сайті EPCCS за адресою: www.epccs.eu

Альтернативні методи оцінки ризиків, які можуть бути використані:

- Більш прагматичним фактором значного ризику може розглядатись вік пацієнта, оскільки у жінок старше 65 років з ФП і додатковими факторами ризику, відповідно до шкали CHA2DS2-VASc, і, відповідно, у чоловіків старше 75 років слід розглядати питання призначення антикоагулянтної терапії.
- Особи, віком до 65 років з ФП, які не мають додаткових факторів ризику інсульту, навпаки, не потребують антикоагулянтної терапії.
- Доцільно проводити оцінку ризику інсульту у пацієнтів молодше 65 років, які мають декілька факторів ризику.

Перспективи подальших досліджень, рекомендовані в цій області / недостатність доказової бази:

- Необхідно продовжувати удосконалення шкал ризику, як інсульту, так і для оцінки ймовірності кровотечі, здійснювати їх оцінку, перевірку та модифікацію, для забезпечення точних прогнозованих значень, які допоможуть клініцистам приймати обґрунтовані рішення.
- Більше проспективних даних необхідно для кількісного визначення питання, чи асоціюється певна частота падінь з ризиком виникнення кровотеч.

4. Які є Опції Менеджменту для Лікування Ризику Інсульту при Фібриляції Передсердь?

Яка доказова база існує щодо призначення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з фібриляцією передсердь в системі первинної медичної допомоги?

Протягом певного часу проводились дослідження різних антитромботичних стратегій запобігання інсульту при ФП.

Більш ранні дослідження продемонстрували, що застосування антиагрегантів було ефективним для при зниження ризику інсульту, за даними одного мета аналізу було показано, що призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) зменшувало частоту інсульту на 22% [57], і додавання клопідогрелю призвело до зниження ризику на 28% [58]. Антагоністи вітаміну К продемонстрували більш значне зниження ризику інсульту на 43% [59, 60].

За даними метааналізу, в якому порівнювали численні дослідження з оцінки ефективності АСК або варфарину проти плацебо в SPAF,

були продемонстровані значні переваги зі зниження ризику інсульту при застосуванні варфарину порівняно з плацебо, аніж при застосуванні АСК в порівнянні з плацебо [57]. Кількість осіб, яка потребує лікування (NNT) для запобігання інсульту при призначенні варфарину в рамках первинної профілактики була 37 і 12 у вторинній профілактиці, в той час як при призначенні АСК для первинної профілактики потрібно було 125 і 26 осіб відповідно для вторинної профілактики. У метааналізу даних за участі 2900 хворих, спостерігали 6 внутрішньочерепних крововиливів при призначенні коригованих доз варфарину, проти 3х з групи контролю або плацебо. Частота екстракраніальних геморагій при застосуванні варфарину становила 31, а в контролі – 17, що призвело до збільшення відносного ризику на 66% (95% ДІ: 18-235), а абсолютного ризику - на 0,3%. Зниження відносного ризику смертності від усіх причин становило 26% (95% ДІ: 3-43), зокрема абсолютне зниження ризику склало 1,6%. З огляду на рідкісний характер побічних явищ, переваги (зиск зниження ризику інсульту) чітко перевершують ймовірні ризики [57].

Таблиця 6. Характер основних подій з варфарином або аспірином у населення похилого віку з фібриляцією передсердь

	Варфарин n=488		Аспірин n=485		Варфарин vs. аспірин	
	n	Ризик на рік	n	Ризик на рік	BP (95% ДІ)	P
Інсульт	21	1.6%	44	3.4%	0.46 (0.26-0.79)	0.003
За тяжкістю						
Фатальний	13	1.0%	21	1.6%	0.59 (0.27-1.24)	0.14
Нефатальний	8	0.6%	23	1.8%	0.33 (0.13-0.77)	0.005
Тип інсульту						
Ішемічний	10	0.8%	32	2.5%	0.30 (0.13-0.63)	0.0004
Геморагічний	6	0.5%	5	0.4%	1.15 (0.29-4.77)	0.83
Невизначений	5	0.4%	7	0.5%	0.69 (0.17-2.51)	0.53
Інші інтракраніальні кровотечі	2	0.2%	1	0.1%	1.92 (0.10-113.3)	0.65
Сиситемні емболії	1	0.1%	3	0.2%	0.32 (0.01-3.99)	0.36
Загальна кількість подій	24	1.8%	48	3.8%	0.48 (0.28-0.80)	0.0027

Дослідження ВАФТА - це рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали варфарин (цільовий показник INR: 2,0-3,0) з аспірином (75 мг /день) для профілактики інсульту при фібриляції передсердь в популяції осіб віком понад 75 років. Частота первинних подій показані в групах лікування, і відносний ризик для варфарину та аспірину. Джерело: Mant et al., Lancet 2007 [61].

В рандомізованому дослідженні ВАФТА цілеспрямовано досліджували пацієнтів похилого віку (≥ 75 років) серед пацієнтів загальної лікарської практики, де порівнювався варфарин з АСК. У цих пацієнтів, які зазвичай спостерігаються у сімейного лікаря, варфарин продемонстрував вірогідно більшу ефективність, ніж АСК, для зниження ризику інсульту (див. таблицю 6). Ризик інсульту в рік становив 1,6% при застосуванні варфарину і 3,4% - в групі АСК, отже відносний ризик інсульту для варфарину проти АСК становив 0,46 (95% ДІ: 0,26-0,79, P = 0,003). Тенденцію до зниження відносного ризику було виявлено при системному емболізмі 0,32 (95% ДІ: 0,01-3,99, p = 0,36) при порівнянні варфарину та АСК (0,1% проти 0,2% ризику на рік). Обидва типи лікування мали низькі показники частоти внутрішньочерепного крововиливу (0,2% проти 0,1% на рік, відносний ризик: 1.92 95% ДІ: 0.10-113.3, P = 0.65) (див. таблицю 6) [61].

Інсульту у людей похилого віку частіше пов'язані з кардіальною патологією, тобто вони є кардіоемболічними інсультами [61]. Результати дослідження ВАФТА показали, що АСК може бути менш ефективною у запобіганні інсульту при ФП у людей похилого віку,

які репрезентують більшість пацієнтів з ФП. Ці дані були підкріплені результатами мета-аналізу індивідуальних даних пацієнтів (ІПД) щодо застосування варфарину та аспірину у профілактиці інсульту, асоційованому з ФП, які ранжували за віковими категоріями, і було показано, що аспірин є менш ефективним і спричиняє більше кровотеч зі збільшенням віку, без жодних встановлених переваг перед варфарином 75 [62].

Чи отримують пацієнти лікування, рекомендоване в поточних настановах?

За результатами систематичного огляду застосування антикоагулянтів при ФП було виявлено, що багато пацієнтів високого ризику, які мали лікуватись оральними антикоагулянтами, не отримували цю терапію. У деяких дослідженнях частка пацієнтів, що мали право на лікування, але не лікувалась, становила 80% [63].

Глобальний Реєстр Антикоагулянтів – це міжнародне дослідження FIELD (GARFIELD), в якому оцінювали терапевтичну тактику у пацієнтів з нещодавно встановленим діагнозом неклапанної ФП

[64]. За даними GARFIELD було встановлено, що 38,0% пацієнтів з високим ризиком інсульту (кількість балів за CHADS2 шкалою > 2), не отримували антикоагулянтну терапію, водночас 42,5% тих, хто мав низький ризик (кількість балів за CHADS2 шкалою дорівнювала 0), приймали антикоагулянти. Аналогічно 40,7% пацієнтів з CHA2DS2-VASc оцінкою > 2 балів, не отримували антикоагулянтну терапію, тоді як 38,7% хворих з низьким ризиком (кількість балів за CHA2DS2-VASc = 0), отримували цю терапію. Таким чином, антикоагулянтна терапія часто не призначається відповідно до існуючих показників ризику інсульту і погоджених настанов, і загальною рисою є надмірне лікування пацієнтів з низьким рівнем ризику, так і недостатнє лікування пацієнтів з високим ризиком інсульту. В дослідженні GARFIELD також вивчали причини, згідно яких не призначали антикоагулянти, коли це було доцільно (кількість балів за CHADS2 шкалою > 2), і виявили, що майже половина причини були пов'язані з рішенням лікаря, а не з клінічними ознаками (особливостями хвороби) пацієнта [64].

Коморбідність при фібриляції передсердь

Пацієнти з ФП часто мають інші хронічні захворювання, які можуть бути причиною або наслідком аритмії або просто співіснувати. Мультиморбідність збільшується з віком і часто зустрічається у людей старше 65 років. У пацієнтів віком від 65-84 років виявляли в середньому 2,6 (SD: 2,09) захворювань, і 64,9% (95% ДІ: 64,7-65,1) людей в цій віковій категорії мали мультиморбідність. У пацієнтів віком 85 років і старше середня кількість захворювань становила 3,62 (SD: 2,30), а 81,5% (95% ДІ: 81,1-81,9) осіб мали мультиморбідність. Соціально-економічна депривація є була пов'язана з більш раннім настанням мультиморбідності [28]. Наявність декількох захворювань може обмежувати оптимізацію терапії для будь-якого захворювання. Пацієнтам можуть приймати багато ліків, які потенційно можуть взаємодіяти або впливати на інші умови. Медичні фахівці традиційно займаються захворюваннями окремих органів, тоді як лікарі первинної медичної допомоги надають допомогу в складних випадках мультиморбідності і оптимізують індивідуальне лікування і поліфармацію як холистичний менеджмент.

Менеджмент ризиком інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь при лікувальних стратегіях за контролем частоти серцевих скорочень або серцевого ритму

У дуже симптоматичних пацієнтів із ФП важливо оптимізувати та контролювати частоту серцевих скорочень, і може бути також доцільно спробувати відновити і підтримувати синусовий ритм. Тепер, коли всі існуючі рекомендації підтримують використання антитромботичної терапії у всіх пацієнтів, базуючись на основі розрахунку ризику ускладнень, важливо враховувати, що при контролі за ЧСС та джерелом серцевого ритму слід намагатися контролювати ризик виникнення інсульту.

Важливо відзначити, що антитромботична терапія повинна бути продовжена, навіть після відновлення синусового ритму; адже дослідженнями AFFIRM, RACE та іншими випробуваннями було продемонстровано, що частота смертності і виживаності без подій були гіршими в групі контролю ритму, аніж ЧСС, зокрема за рахунок більш високих показників ішемічного інсульту та серцевої недостатності [20, 22-24]. Хоча синусів ритм був відновлений, пацієнти продовжували бути в групі високого ризику інсульту. Якщо прийнято рішення зупинити антикоагулянтну терапію на етапі первинної медичної допомоги, це слід базувати лише на рішенні рекомендації спеціаліста та після згоди пацієнта.

Практичні рекомендації

Базуючись на основі поточних доказів та досвіду ми рекомендуємо наступний менеджмент в системі первинної медичної допомоги щодо зниження ризику інсульту у пацієнтів з діагностованою ФП:

Стратегії менеджменту, які доцільно або недоцільно використовувати

- **Пацієнтам з низьким ризиком інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc (0) недоцільно пропонувати антитромботичну або антикоагулянтну терапію, але можна пропонувати стандартні поради щодо покращення судинних факторів ризику (припинення паління, контроль АТ та рівнем холестерину).**
- **Пацієнти з кількістю балів за шкалою CHA2DS2-VASc = 2 або вище доцільно запропонувати антикоагулянтну терапію.**

Стратегії менеджменту, які можуть бути використані

- У пацієнтів з кількістю балів за шкалою CHA2DS2-VASc = 1, доцільно розглянути призначення антикоагулянтів, базуючись на будь-якому рішенні щодо лікування на користь пацієнта після збалансування переваг з ризиками лікування. У цій ситуації рішення про лікування антикоагулянтами слід базувати на перевагах пацієнта, і їх головному бажанні знизити ризик інсульту або уникнути кровотечі. Оскільки ризик інсульту є помірним, а не високим, дуже важливо спробувати змінити будь-які фактори ризику виникнення кровотечі.
- Тільки у тих осіб, хто не переносить або відмовляється, антикоагуляція можуть складатись з комбінованої антитромботичної терапії, що слід враховувати (хоча ризик кровотечі є подібним до ризику при призначенні антикоагулянтів).

5. Які терапевтичні опції лікування ризику інсульту при фібриляції передсердь?

Незважаючи на те, що застосування антагоністів вітаміну К (АВК) і, в меншій мірі інших антитромботичних засобів, асоціюється з істотним зниженням ризику інсульту, вони мають певні недоліки, тому багато ресурсів були задіяні для розробки нових антикоагулянтних агентів. Призначення АВК вимагає інтенсивного моніторингу міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО) для забезпечення балансу ефективності і безпечності, підтримуючи значення в терапевтичному діапазоні (цільове значення МНО 2.5, діапазон 2-3 для неклапанної ФП). Більш того, важливо досягти контроль МНО в межах терапевтичного діапазону більше 65% (TTR). За результатами дослідження з бази Лікарів Загальної Практики Великої Британії, «достатній» контроль анти коагуляції з TTR > 70% був пов'язаний з 79% зменшенням ризику інсульту та аналогічним зниженням смертності, у порівнянні з низьким показником ТТР [65] (див. малюнок 1). За результатами систематичного огляду щодо терапевтичної тактики, направленої на профілактику кардіоемболічного інсульту при ФП, встановлено, що в більшості досліджень було задокументовано недостатнє використання АВК з залученням менше 70% пацієнтів високого ризику, підкреслюючи, таким чином, потребу в поліпшенні варіантів лікування. Чотири нові оральні антикоагулянти (НОАК) тепер є доступними, зокрема дабігатрану етексілат, прямиї інгібітори тромбіну [66, 67] та інгібітори прямого фактора Ха - апіксабан [68], [56], рівароксабан [69] і едоксабан [69, 70]. Ці нові агенти є важливим доповненням до поточних варіантів лікування для профілактики кардіоемболічного

інсульту при ФП, як зазначено нижче.

Ефективність застосування НОАК vs варфарину при неклапанній ФП

Останніми роками були розроблені і випробувані нові класи антикоагулянтних препаратів. Їх ефективність та безпечність була проспективно оцінена в масштабних клінічних випробуваннях, включно зі спостереженнями з «реального життя». У кількох, великих рандомізованих, контрольованих клінічних дослідженнях (РКД), із

залученням пацієнтів з ФП без значних уражень клапанів серця або механічних клапанів, було виявлено, що НОАК є ефективними у зниження ризику інсульту [66-70]. (Дизайн дослідження досліджень щодо профілактику кардіоемболічного інсульту при ФП з НОАК підсумовується в таблиці 7, а демографічні показники пацієнтів в таблиці 8). Ці РКД були розроблені як порівняльні; з метою довести, що НОАК є щонайменш такими ж ефективними, як варфарин, у профілактиці інсульту при ФП.

Таблиця 7. Дизайн дослідження методів SPAF, що оцінюють ефекти НОАК проти варфарину

	Дабігатран	Рівароксабан	Апіксабан	Едоксабан
Дослідження	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE
Дизайн	PROBE	Подвійне сліпе	Подвійне сліпе	Подвійне сліпе
Медіана Follow-up	2 роки	1.9 років	1.8 років	2.8 років
Розмір вибірки	>18000	>14000	>18000	>21000
Критерії включення	Неклапанна ФП+1 фактор ризику	Неклапанна ФП+2 фактори ризику (помірний і високий ризик)	Неклапанна ФП+1 фактор ризику	Неклапанна ФП і CHADS2> 2
Кількість балів (CHADS2)	2.1	3.5	2.1	2.8
Первинна кінцева точка	Інсульт та СЕ	Інсульт та СЕ	Інсульт та СЕ	Інсульт та СЕ
Порівняльне значення МНС контролю (середнє TTR_	64%	55%	62%	68,40%
Джерело	Connolly <i>et al.</i> , NEJM 2009 [67]	Patel <i>et al.</i> , NEJM 2011 [69]	Granger <i>et al.</i> , NEJM 2011 [68]	Giugliano <i>et al.</i> , NEJM 2013 [70]

PROBE: проспективне рандомізоване відкрите з сліпою кінцевою точкою, СЕ: системна емболія.

Таблиця 8. Демографічні характеристики пацієнтів в дослідженнях SPAF, що оцінюють ефекти НОАК проти варфарину

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE
n=	18113	14264	9120	21105
Середній вік	71	73	70	72
Попередній інсульт, СЕ або ТІА	20%	55%	19%	28%
Гіпертензія	79%	91%	87%	94%
ХСН	32%	63%	35%	57%
Цукровий діабет	23%	40%	21%	36%
Кількість балів за шкалою CHADS2	2.1	3.5	2.1	2.8
% погіршеної функції нирок (CrCl 30-50 мл/хв)	19%	21%	15%	19%
% непароксизмальної ФП	67%	82%	85%	75%
Джерело	Connolly <i>et al.</i> , NEJM 2009 [67]	Patel <i>et al.</i> , NEJM 2011 [69]	Granger <i>et al.</i> , NEJM 2011 [68]	Giugliano <i>et al.</i> , NEJM 2013 [70]

СЕ: системна емболія, ТІА: транзиторна ішемічна атака, ХСН: хронічна серцева недостатність, КК: кліренс креатиніну

У дослідженні RE-LY понад 18000 пацієнтів з неклапанною ФП та принаймні одним додатковим фактором ризику інсульту, були рандомізовані до однієї з двох доз дабігатрану (110 мг або 150 мг двічі на день) або дози варфарину, скоригованої до МНО 2.0-3.0. Частота виникнення інсультів та системна емболія (СЕ) склала 1,69% на рік в групі прийому варфарину; 1,53% на рік в групі прийому дабігатрану 110 мг і 1,11% на рік в групі прийому дабігатрану 150 мг [67]. Більша ефективність дабігатрану в порівнянні з варфарином спостерігалась в центрах з низьким рівнем контролю МНО ніж у тих,

хто мав достатній контроль МНО [66]. У дослідженні ROCKET-AF понад 14000 хворих з неклапанною ФП, у яких був підвищений ризик інсульту, були рандомізовані до добової дози 20 мг рівароксабану або відповідної дози варфарину (цільовий показник МНО: 2,0-3,0). Первинна кінцева точка (інсульт або СЕ) були виявлені у 2,1% пацієнтів на рік в групі прийому ривароксабану, і в 2,4% пацієнтів на рік в групі прийому варфарину [69]. В дослідженні ARISTOTLE понад 18000 пацієнтів з неклапанною ФП та, принаймні одним додатковим фактором ризику інсульту, були рандомізовані до прийому

апіксабану 5 мг двічі на день, або варфарину (цільовий рівень МНО: 2,0-3,0). Первинна кінцева точка (ішемічний, геморагічний інсульт або СЕ) спостерігались з частотою 1,27% на рік у пацієнтів, що приймали апіксабан, у порівнянні з 1,60% на рік у групі прийому варфарину [68]. В дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 було проведено порівняння прийому подвійної дози едоксабану з варфарином у понад 21105 пацієнтів з ФП середнього і високого ризику. Показник ризику інсульту чи СЕ за рік становив 1.80% в групі прийому варфарину, 1.57% в групі високої дози еноксабану і 2.04% в групі прийому низької дози еноксабану [70].

Що стосується ішемічного інсульту, то за результатами дослідження RE-LY не було виявлено ніяких змін щодо частоти ішемічного або невизначеного інсульту при прийомі дабігатрану 110 мг (HR: 1.1; 95% ДІ: 0.89-1.40; P = 0.35), а нижні рівні інсульту спостерігали при прийомі дабігатрану у дозі 150 мг у порівнянні з варфарином (HR: 0.76; 95% ДІ: 0.60-0.98; P = 0.03) [67]. В дослідженні ROCKET-AF не спостерігалось суттєвої різниці між частотою інсультів при прийомі ривароксабану у порівнянні з варфарином (HR: 0.94; 95% ДІ: 0.75-1.17; P = 0.581) [69].

Апіксабан також не суттєво знижував частоту виникнення ішемічного або невизначеного типу інсульту (HR: 0.92, 95% ДІ: 0.74-1.13, P = 0.42) [68].

Висока доза едоксабану вірогідно не впливала на частоту виникнення ішемічного інсульту (HR: 1.00, 95% ДІ: 0.83-1.19, p = 0.97), тоді як у низьких дозах едоксабан був пов'язаний з більш високим ризиком в порівнянні з варфарином (HR: 1.41; 95% ДІ: 1.19-1.67, P <0.001) [70].

Таким чином, щодо ризику виникнення інсульту або СЕ, при застосуванні високих доз дабігатрану спостерігається 34% зниження відносного ризику в порівнянні з варфарином (RR: 0.66, 95% ДІ: 0.53-0.82, P <0.001) [66, 67]; при використанні апіксабану – на 21% (HR: 0.79, 95% ДІ: 0.66-0.95, P <0.001 для порівняння та P = 0.01 для переваги) [68]; при застосуванні ривароксабану -12% (HR: 0.88, 95% ДІ: 0.74-1.03, P <0.001 для неперервності, P = 0.12 для переваги) [60, 69], і при застосуванні високих доз едоксабану спостерігається зниження ризику на 13% (HR: 0.87, 97,5% ДІ: 0.73-1.04, P = 0.08) [70].

Таблиця 9. Показники безпечності в дослідженнях RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE та ENGAGE у пацієнтів з ФП, рандомізованими до НОАК або варфарину.

	Значущі кровотечі		Інтракраніальні кровотечі		ШК-кровотечі		Інфаркт міокарду		Джерело
	Частота подій (%/рік)	BP vs варфарин (95% ДІ)	Частота подій (%/рік)	BP vs варфарин (95% ДІ)	Частота подій (%/рік)	BP vs варфарин (95% ДІ)	Частота подій (%/рік)	BP vs варфарин (95% ДІ)	
Варфарин	3.36		0.74		1.02		0.64		
Дабігатран 110 мг	2.71	0.80 (0.69-0.93, P=0.003)	0.23	0.31 (0.20-0.47, P<0.001)	1.12	1.10 (0.86-1.41, P=0.43)	0.82	1.29 (0.96-1.75, P=0.09)	RE-LY: Connolly et al., NEJM 2009 [67, 111]
Дабігатран 150 мг	3.11	0.93 (0.81-1.07, P=0.31)	0.3	0.40 (0.27-0.60, P<0.001)	1.151	1.50 (1.19-1.89, P<0.001)	0.81	1.27 (0.94-1.71, P=0.12)	
	Клінічно значущі кровотечі								
Варфарин	3.09		0.8		0.86		0.61		ARISTOTLE: Patel et al., NEJM 2011 [69]
Апіксабан	2.13	0.69 (0.60-0.80, P<0.001)	0.33	0.42 (0.30-0.58, P<0.001)	0.76	0.89 (0.70-1.15, P=0.37)	0.53	0.88 (0.66-1.17, P=0.37)	
Варфарин	3.4		0.7		2.2		1.1		ROCKET-AF: Granger et al., NEJM 2011 [68]
Ривароксабан	3.6	1.04 (0.90-1.20, P=0.58)	0.5	0.67 (0.47-0.93, p=0.02)	3.2	Дані не надані	0.9	0.81 (0.63-1.06, P=0.12)	
Варфарин	3.43		0.85		1.23		0.75		
Низькодозований едоксабан	1.61	0.47 (0.41-0.55, P<0.001)	0.26	0.30 (0.21-0.43, P<0.001)	0.82	0.67 (0.53-0.83, P<0.001)	0.89	1.19 (0.95-1.49, P=0.13)	ENGAGE: Guiglanoe et al., NEJM 2013 [70]
Високкодозований едоксабан	2.75	0.80 (0.71-0.91, P<0.001)	0.39	0.47 (0.34-0.63, P<0.001)	1.51	1.23 (1.02-1.50, P=0.003)	0.7	0.94 (0.74-1.19, P=0.60)	

ШК – шлунково-кишкові

BP- відносний ризик

Порівняння ризику виникнення інсульту у хворих, рандомізованих в групі прийому апіксабану або аспірину, які були визнані непридатними для прийому АВК, показали, що апіксабан був значно ефективніший щодо зниження ризику інсульту та СЕ, ніж аспірин (HR: 0.45, 95% ДІ: 0.32-0.62) [71]. Таким чином, саме призначення антикоагулянтів є вірною стратегією профілактики кардіоемболічного інсульту, а не аспірин або інші види антитромбоцитарної терапії.

Поєднавши дані перших трьох великих досліджень, в яких

випробовували НОАК (RE-LY, ROCKET-AF і ARISTOTLE), з'ясувалось, що НОАК є, щонайменш, настільки ж ефективними, як АВК; ризик геморагічного інсульту був значно нижчим у пацієнтів, які отримували НОАК (HR у діапазоні від 0,3 до 0,6 в окремих спостереженнях). Абсолютний ризик геморагічного інсульту становив 0,10% на рік при прийомі дабігатрану 150 мг проти 0.38% на рік в групі прийому варфарину; 0.26% на рік в групі призначення ривароксабану проти 0,44% на рік в порівнянні з варфарином і 0,24% проти 0,47 за рік, відповідно при порівнянні апіксабану і варфарину

[60]. Різниця абсолютного ризику була за оцінками, на 8 смертей менше і на 4 геморагічних інсультів менше на кожні 1000 хворих, що отримували НОАК, у порівнянні з коригованою дозою варфарину протягом приблизно 2 років лікування [72]. Перший мета-аналіз, який також включав дані про дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 щодо порівняння едоксабану з варфарином, підтвердило значне зниження ризику геморагічного інсульту (130 подій у 29292 (0,44%) осіб, що отримували НОАК, проти 263 випадку у 29221 (0,90%) осіб, які приймали варфарин, (RR на комбіновані дані: 0,49, 95% ДІ: 0,38-0,64) [73]. Зменшення ризику геморагічного інсульту виявилось головним чинником щодо зниження складової інсультів (ішемічний плюс геморагічний) та системних емболічних подій в комбінованих даних (911 подій у 29312 (3,1%) осіб, які отримували НОАК проти 1107 подій у 29229 (3,8%) пацієнтів, що приймали варфарин, RR: 0,81, 95% ДІ: 0,73-0,91, P < 0,0001) [73]. Дабігатран у дозі 150 мг виявився аналогічно ефективним щодо зниження інсульту та системної емболії при ФП, як і нижча доза 110 мг (річні показники становили 1,46% і 1,60% відповідно, HR: 0,91, 95% ДІ: 0,69-1,20), у пацієнтів, які були залучені в дослідження RELY-ABLE, що тривало до чотирьох років спостереження [74]. Ефективність дабігатрану також була оцінена в кожному клінічному спостереженні в умовах реальної практики у великій клінічній когорті після схвалення щодо застосування. Дабігатран був настільки ж ефективним, як і варфарин, щодо зниження ризику інсульту у пацієнтів з ФП в умовах реальної клінічної практики [75].

За висновками систематичного огляду [72], який оцінював результати досліджень RE-LY, ROCKETAF і ARISTOTLE, встановлено, що показники загальної смертності були більш низькими в групі пацієнтів з ФП, які приймали НОАК, (різниця ризику приблизно на 8 (95% ДІ: 3-11) смертей менше на 1000 пацієнтів, RR: 0,88, 95% ДІ: 0,82-0,96). У мета-аналіз також були включені дані дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, де смертність від усіх причин також була значно меншою в групі прийому НОАК (2022 події у 29292 пацієнтів (6,9%)) проти варфарину (2245 подій у 29221 пацієнта (7,7%), RR: 0,90, 95% ДІ: 0,85-0,95, P = 0,0003) [73].

Безпечність НОАК в порівнянні з варфарином

Властивим побічним ефектом антикоагулянтної терапії є кровотечі, тому відповідні події були ретельно перевірені та задокументовані у клінічних випробуваннях із застосуванням НОАК. Профіль безпечності у клінічних дослідженнях НОАК показані в таблиці 9. При розгляді окремих даних з РКД, НОАК були принаймні настільки безпечними, або безпечнішими, ніж варфарин щодо ризику виникнення значних кровотеч. Вірогідно нижчий ризик інтракраніальних кровотеч спостерігали при застосуванні НОАК в порівнянні з варфарином. Більш значущо підвищений ризик розвитку кровотечі з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) було відзначено при застосуванні високих доз дабігатрану, ривараксабану та високих доз едоксабану, втім застосування низьких доз едоксабану асоціювалось з меншим ризиком ШКТ кровотеч. Не було відзначено жодних відмінностей у ризику ШКТ кровотеч при застосуванні низькодозованого дабігатрану і апіксабану. Результати щодо застосування дабігатрану в обох дозах, а також низькодозованого едоксабану демонструють тенденцію до збільшення ризику виникнення інфаркту міокарда (ІМ) (див. таблицю 9). Застосування інших НОАК не асоціювалось зі статистичною зміною ризиків ІМ у порівнянні з варфарином (див. таблицю 9).

Узагальнюючи дані перших трьох масштабних клінічних випробувань, зокрема RELY, ROCKET-AF та ARISTOTLE, щодо ризику фатальних кровотеч при застосуванні прямих інгібіторів тромбіну та фактору Ха, було встановлено, що в порівнянні з варфарином, спостерігалось значне їх зменшення серед осіб, що приймали НОАК (BP: 0.60,

95%CI: 0.46-0.77, розрахункова різниця в ризику становить на 1 летальний випадок менше з 1000 хворих). Різниця щодо зменшення частоти великих кровотеч не досягла статистичної значущості (BP: 0.80, 95% ДІ: 0.63-1.01) [60, 72]. За даними мета-аналізу досліджень RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE і випробування ENGAGE було показано незначне зниження ризику великих кровотеч при застосуванні високих доз НОАК в порівнянні з варфарином (1541 подія у 29287 (5,3%) пацієнтів на НОАК проти 1802 події у 29211 (6,2%) пацієнтів, що приймали варфарин, BP: 0,86, 95% ДІ: 0,73-1,00, P = 0,06), тоді як істотне зниження в спостерігалось щодо зниження частоти інтракраніальних кровотеч (204 події у 29287 (0,70%) пацієнтів на НОАК проти 425 подій у 29211 (1,45%) пацієнтів що приймали варфарин, BP: 0,48, 95% ДІ: 0,39-0,59, P < 0,0001) [70, 73]. Дані стосовно окремих клінічних випробувань узагальнені в таблиці 9. Дабігатран в дозі 150 мг був ефективнішим при профілактиці інсульту, ніж при застосуванні дози 110 мг, зважаючи на зниження ризику великих кровотеч (BP: 1,20; 95% ДІ: 1,07-1,35). Не було суттєвої різниці між застосуванням двох доз дабігатрану щодо частоти виникнення геморагічного інсульту (BP: 0,91, 95% ДІ: 0,50-1,64) у пацієнтів у з когорті досліджень RE-LY та RELY-ABLE [74].

Шлунково-кишкові кровотечі можуть бути більш поширені у пацієнтів, що приймають НОАК (BP: 1,30, 95% ДІ: 0,97-1,73) [72]. Підвищений ризик серйозних ШКТ кровотеч при прийомі НОАК у порівнянні з варфарином був задокументований в систематичному огляді і мета-аналізі досліджень з різними клінічними показаннями до антикоагулянтної терапії, зокрема щодо профілактики інсульту та СЕ при ФП, запобігання венозної тромбоемболії після ортопедичних втручань, а також лікування гострих тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок або тромбоемболії легеневої емболії та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) (об'єднаний BP: 1,45; 95% ДІ: 1,07-1,97) [76]. Слід зазначити, що існує істотна неоднорідність між підгрупами пацієнтів та дослідженнями, тому об'єднання різних груп пацієнтів було піддано критиці. Ризик виникнення ШКТ кровотеч був найвищим у пацієнтів, які отримували лікування щодо тромбозу (ГКС і тромбоз глибоких вен / емболія легеневої артерії, 5,3% у пацієнтів, що приймали НОАК, та 1,0% в групі контролю) та збільшення ризику ШКТ кровотеч спостерігалось у пацієнтів, які отримували НОАК при ФП (2,1% при НОАК та 1,6% в контрольних групах). Вищий ризик клінічно значущих кровотеч, включно з ШКТ кровотечами, був пов'язаний з використанням НОАК в порівнянні зі стандартним лікуванням (BP: 1,16, 95% ДІ: 1,00-1,34). При аналізі чутливості, який виключає дослідження, що порівнюють НОАК з плацебо, відповідно, порівнюючи лікування НОАК зі стандартним лікуванням, загальний ризик клінічно значущих кровотеч не збільшувався (BP: 0,98, 95% ДІ: 0,88-1,10) [76]. Також мета-аналіз даних РКД щодо застосування НОАК показав більш високий ризик ШКТ (751 подій у 29287 (2,6%) пацієнтів, що приймали НОАК, проти 591 подій у 29211 (2,0%) з групи прийому варфарину, BP: 1,25, 95% ДІ: 1,01-1,55, P = 0,0430) [70].

Ризик ІМ виявився збільшеним при застосуванні дабігатрану в порівнянні з варфарином (BP: 1,29; 95% ДІ: 0,96-1,75), але не з інгібіторами фактору Ха (BP: 0,84; 95% ДІ: 0,70-1,01) [72]. При аналізі більш широкого спектру міокардальних ішемічних подій, не спостерігалось значущої різниці ризиків в порівнянні дабігатрану і варфарину. Такий можливий побічний ефект дабігатрану був виявлений при аналізі даних дослідження RE-LY, залежно від того, чи мали пацієнти попередню історію ішемічної хвороби серця.

Аналогічно, жодних відмінностей не спостерігали між дабігатраном і варфарином при вивченні інших станів, асоційованих з кардіальними ішемічними подіями, зокрема АКШ або нападів стенокардії [111]. Збільшення показника частоти ІМ, схоже, є класовим ефектом

прямих інгібіторів тромбіну, а не специфічного ефекту, притаманного лише дабігатрану [77]. Протективний вплив варфарину був розглянутий [78], але метааналіз не виявив жодних доказів такої користі варфарину [77]. Обидва мета-аналізи досліджень НОАК не виявили жодної різниці в частоті ІМ при застосуванні НОАК проти варфарину, згідно комбінованої оцінки даних (ВР: 0,95, 95% ДІ: 0,81-1,11 [72] та ВР: 0,97, 95% ДІ: 0,78-1,20) [70].

Пост-маркетингові дослідження

Відповідні когортні аналітичні дослідження Данського національного реєстру пацієнтів та Реєстру рецептів не показали жодних свідчень щодо вищої частоти виникнення інсультів, системних емболій, серйозних кровотеч та ШКТ кровотеч у пацієнтів, які отримували дабігатран, порівняно з варфарином. Відношення ризиків щодо виникнення ІМ, ТЕЛА та інтракраніальних кровотеч виявились на користь дабігатрану [75].

Отже, ці дані «реальних» досліджень не підтвердили раніше виявлені факти щодо збільшення ризику ІМ при застосуванні дабігатрану [72, 77]. Слід зазначити, що цей аналіз не приймав до уваги можливі відхилення щодо рецептурних призначень.

Асоціація за контролем якості продуктів харчування та ліків (FDA) здійснила аналіз бази даних страхових компаній, щоб з'ясувати, як кількість дабігатран-асоційованих кровотеч співвідноситься зі звітністю та фактичною кількістю варфарин-асоційованих кровотеч. Вони розглянули кількість подій відносно певного проміжку часу для обох препаратів [79]. Шлунково-кишкові кровотечі були виявлені в 1,6 випадку на 100 000 днів у групі прийому дабігатрану проти 3,5 за умови прийому варфарину. Аналогічно, частота випадків інтракраніальних кровотеч становили 0,8 і 2,4 на 100 000 днів за умови прийому дабігатрану в порівнянні з варфарином відповідно. Експерти FDA висловили думку, що «велика кількість зареєстрованих випадків кровотеч, асоційована з дабігатраном, є виразним прикладом стимульованої звітності» [79]. Це потрібно пам'ятати, за умови існування сумнів щодо безпечності застосування нових антикоагулянтів, адже про побічні ефекти АВК, зокрема, кровотечі, вже не продовжують активно рапортувати.

В цілому, на сьогоднішній день, зважаючи на збалансованість ризиків та переваг, згідно даних РКД і постмаркетингових спостережень, очевидними є переваги застосування НОАК в порівнянні з АВК. Втім, багато клініцистів неохоче призначають НОАК. Переважно, сумніви пов'язані з відсутністю антидотів до НОАК, які можуть зупинити дію антикоагулянту в разі кровотечі. Ці та інші потенційні бар'єри для використання в клінічній практиці розглядаються в наступному розділі.

НОАК та механічні клапани (без ФП)

Нещодавно за даними дослідження RE-ALIGN було повідомлено, що дабігатран не слід застосовувати у хворих з механічними клапанами серця, оскільки спостерігається більший ризик тромбоемболії і випадків кровотеч у пацієнтів, які приймали з дабігатран, ніж у пацієнтів, які застосовували варфарин (до більш високої позначки МНС, ніж при неклапанній ФП) в цьому дослідженні [21]. В тайлі RE-ALIGN проводилось дослідження валідності дозування препаратів у пацієнтів, які зазнали заміну аортального або мітрального клапану. Дослідження було зупинено передчасно після включення 252 пацієнтів. У 9 пацієнтів був зареєстрований ішемічний інсульт у групі «Дабігатран» (5%), у той час як цього не спостерігалось в групі варфарину. Значущі кровотечі спостерігались у 7 (4%) та 2 (2%) хворих відповідних груп. При неклапанній ФП вважається, що утворення тромбіну може бути спричинено стазом крові та ендотеліальною дисфункцією, адже тромби, переважно, формуються

у вуську лівого передсердя за умови низької швидкості кровотоку і зсуву. Втім, у пацієнтів з механічними клапанами серця, активація коагуляції і утворення тромбіну зумовлюється вивільненням тканинного фактору від пошкоджених тканин, внаслідок операції, або за умови експозиції крові до штучної поверхні створок клапанів або кільця клапану, що може активувати відповідний шлях прокоагуляції.

Варфарин може бути більш ефективним, ніж дабігатран при супресії прокоагуляційної активності, оскільки вона гальмує активацію обох цих шляхів. Крім того, у загальній ланці коагуляції варфарин гальмує синтез фактору X і тромбіну, тоді як дабігатран впливає лише на тромбін [21]. Зважаючи на розбіжності в механізмах дії варфарину і дабігатрану можливо пояснити різницю щодо ефективності та безпечності застосування, адже інгібітори фактора Ха не є альтернативною варфарину і не повинні використовуватись для лікування хворих з механічними клапанами серця.

Потенційні бар'єри для використання НОАК

Зворотність антикоагулянтного ефекту

В той час, як дію АВК можна зупинити застосуванням вітаміну К, натеper немає специфічних стратегій щодо антидотного ефекту по відношенню до НОАК. Лікарі використовують загальні стратегії щодо припинення антикоагулянтної дії НОАК, наприклад, застосовують комплексний концентрат протромбіну (PCC), активований PCC (aPCC), рекомбінантний фактор VII (rFVII) і у разі прийому дабігатрану можливо застосовувати гемодіаліз. Слід зазначити, однак, що введення вітаміну К, навіть внутрішньовенне, триває кілька годин, щоб вплинути на МНО [80]. На сьогодні відсутні дослідження щодо ефективності вітаміну К при клінічно значущих кровотечах. У разі виникнення надзвичайної кровотечі, дехто вважає за необхідне негайно застосовувати PCC, у поєднанні з вітаміном К, хоча існують широкі варіації між країнами. Якщо у пацієнта, який приймає АВК, спостерігається підвищення показника МНС, його можна зменшити як шляхом надання фіксованої дози, так і за допомогою МНС-дозування [81]. Понад 90% успішних клінічних результатів були досягнуті при застосуванні PCC в лікуванні гострих кровотеч у пацієнтів з Нідерландів [81].

Проте інші спостережні дані стосовно збільшення гематому або клінічних наслідків застосування PCC, пов'язаного з варфарином-асоційованими внутрішньочерепними кровотечами, є суперечливими, і дані клінічних випробувань відсутні. Загалом, вони показують, що прогноз є несприятливим, коли виникає інтракраніальна кровотеча при застосуванні АВК і зворотних змінах МНС [82, 83]. Вважається, що однієї лише корекції МНС може бути недостатньо, щоб змінити прогноз після інтракраніальної кровотечі, асоційованої з прийомом антикоагулянтів [82].

Незважаючи на відсутність специфічних антидотів для НОАК, неспецифічні зворотні стратегії можуть бути застосовані, на кшталт PCC чи рекомбінантного фактору VII. Оскільки рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні випробування вважаються неетичним, доказова база ґрунтується, переважно, на клінічному досвіді та серіях окремих спостережень. За даними одного дослідження було показано, що потенційно PCC є доцільним для нормалізації коагуляційних тестів (протромбіновий час: ПЧ) у добровольців без ознак кровотеч, які отримували рівароксабан 20 мг протягом двох з половиною днів, тоді як плацебо, очікувано, не впливало на нормалізацію ПЧ, крім очікуваного впливу на кліренс препарату [84]. У добровольців без ознак кровотеч, що отримували дабігатран, не спостерігалось активації часткового тромбoplastинового часу (aPTT) [84]. На різних моделях за участі тварин було показано, що застосування PCC сприяє зупинці

кровотечі, також у разі лікування дабігатраном [85-87].

Великою перевагою НОАК у порівнянні з АВК є те, що НОАК мають набагато коротший період напіввиведення. Таким чином, тривалість ефекту є значно коротшою, тим самим зменшуючи необхідність антидоту. Клінічні наслідки значущих кровотеч, що спостерігаються, зокрема, за показниками смертності або необхідності госпіталізації або лікування у відділенні інтенсивної терапії, вочевидь, виявляються меншими за умови лікування НОАК, аніж АВК, незважаючи на те, що антидот існує лише для останніх [88]. В даний час розробляються специфічні антидоти, зокрема антитіла проти дабігатрану [89] та рекомбінантного фактору Ха [90]. До тих пір, поки ці антидоти не розроблені та не визнані ефективними, Європейська асоціація ритму серця (EHRA) надає практичні настанови щодо того, як зменшити ризики та керувати незначними чи значущими кровотечами у пацієнтів, які приймають НОАК [91]. Отже, відсутність специфічних антидотів залишається проблемою, але це не повинно обов'язково перешкоджати використанню НОАК. Необхідно зважити всі ризики та обговорити їх з пацієнтами індивідуально.

Витрати

Дослідження, проведене у Сполученому Королівстві, виявило, що апіксабан є економічно обґрунтованою альтернативою варфарину та аспірину, відповідно у тих пацієнтів що приймають АВК, так і у тих, хто не може приймати АВК. За умови лікування апіксабаном очікується збільшення тривалості життя та збільшення якісно-коригуваних років життя (QALY), порівняно з варфарином та аспірином; оцінюваний інкрементний коефіцієнт ефективності (ICER) становив 11909 фунтів стерлінгів та 7196 фунтів стерлінгів за QALY отримані з цими відповідними препаратами [92]. За даними Бельгійського дослідження, яке вивчало рентабельність ривароксабану проти варфарину, з'ясувалось, що ICER становив 8809 євро, QALY, або 7493 ЄВРО за рік. Таким чином, в системі охорони здоров'я Бельгії ривароксабан був визнаний економічно доцільною альтернативою варфарину при профілактиці кардіоемболічного інсульту [93]. За даними Іспанського дослідження, присвяченого вивченню економічної доцільності дабігатрану проти варфарину, встановлено, що ICER становив 17581 євро на QALY і 14118 євро на QALY за умови призначення у реальній практиці [94]. В іншому дослідженні було розглянуто доцільність витрат на НОАК на фармурику Німеччині у порівнянні з іншими країнами, на основі даних про результати випробувань RE-LY, ROCKET-AF та ARISTOTLE. З точки зору перспективи страхування в системі охорони здоров'я Німеччини, поточні ринкові витрати є високими відносно отриманої якості життя. Втім, автори звертають увагу, що ці результати базовані лише на основі клінічних досліджень і залишаються їх доцільно підтвердити в умовах реальної клінічної практики [95]. Незважаючи на те, що НОАК все ще залишаються дорожчими, ніж АВК, моніторинг МНС є також витратним. Логістика та наявні ресурси можуть варіювати в різних країнах або регіонах та визначатимуть конкретні балансові витрати. Економічна ефективність стратегій щодо запобігання інсульту, асоційованого з ФП, наразі вивчається, і певні зусилля спрямовані на визначення впливу НОАК на економіку охорони здоров'я. Наявні дані свідчать, що НОАК є економічно обґрунтованою альтернативою варфарину щодо ефективності та безпеки, хоча остаточний баланс буде залежати від певних умов організації охорони здоров'я [96]. Порівняльні дослідження щодо НОАК наразі почали з'являтися.

Сучасні дані щодо досліджень в реальній практиці

Існує велика стурбованість тим, що пацієнти в реальній практиці є старшими і мають більше коморбідних захворювань, ніж пацієнти, включені в клінічні випробування. Звісно, в клінічних випробуваннях

беруть участь обрані групи хворих, але це не обов'язково означає, що отримані дані не можна поширити, узагальнюючи, на інший контингент пацієнтів.

Аналіз підгруп пацієнтів з дослідження RE-LY віком понад 80 років показав аналогічні результати для всієї когорти [97]. Кількість осіб в підгрупі дуже літніх людей була досить значною, що забезпечило досить надійні результати. Використання варфарину, з іншого боку, було впроваджено понад 50 років тому, і засновано на невеликих випробуваннях та більш вибірково контингенті населенні. Тому, поточні випробування, які містять дані про пацієнтів дуже літнього віку та хворих високого ризику, можуть бути достатніми для поточних рекомендацій у різних категорій пацієнтів.

Згідно даних досліджень з реальної клінічної практики про використання АВК, варфарин виявився найчастішим препаратом, застосування якого асоціюється з госпіталізацією до відділень невідкладної допомоги; за аналогічними показниками близькі також аспірин і клопідогрель [98].

Подальший аналіз даних дослідження RE-LY показав, що дабігатран в дозі 150 мг втрачає свої переваги над варфарином щодо зниження ризику інсульту в країнах, де час в терапевтичному діапазоні (або TTR) по контролю з АВК є досить добрим [66]. У країнах, де досягнення TTR за допомогою VKA, є низьким, дабігатран виявляється кращим, аніж АВК. Менш зрозуміло, чи спостерігається подібна тенденція із ривароксабаном і апіксабаном, через обмежену статистичну потужність цих суб-досліджень [99].

Отже, якщо відповідне значення МНС може бути досягнуто, АВК цьому випадку є дуже ефективною групою препаратів [66, 99]. TTR є важливим параметром для контролю призначень АВК. Надання переваги для призначення НОАК, вочевидь, засновано на зменшенні ризиків. Значущі кровотечі, що виникають з частотою близько 2% за рік лікування, доцільно лікувати в контексті налагодженої медичної служби щодо тромботичних ускладнень, на кшталт такої, що існувала протягом десятиліть в Нідерландах [100].

Дотримання режиму лікування

Можливим очевидним недоліком НОАК є те, що пацієнти більше не потребують необхідності постійного контролю за станом коагуляції. Звичайно, це може бути позитивним для пацієнтів, але лікарі можуть стурбуватися щодо зниження комплайенсу, внаслідок зменшення частоти регулярних візитів пацієнтів. Насправді, «прихильність до білого халату» існує, що було продемонстровано раніше, зважаючи на дотримання режиму лікування в дні перед візитом до лікаря. Моніторинг МНС може бути певним індикатором прихильності до лікування, хоча не було встановлено, чи дійсно вимірювання МНО дійсно покращує прихильність до лікування.

Дотримання комплайенсу є дуже важливим, через коротший період напіввиведення НОАК у порівнянні з АВК. Попередні дослідження показали, що приєднання до лікування дабігатраном є досить високою у 80% хворих, демонструючи добру прихильність (дотримання визначається пропорцією щоденної дози, розподіленої в заданий проміжок часу після призначення; прихильність принаймні 80% визнано задовільною), на підставі відвідування аптек дані про розподіл та опитування [101]. Лікарі можуть витратити додатковий час, коли призначають новий тип препаратів, що також може сприяти поліпшенню прихильності до лікування. Як наслідок більш короткого періоду напіврозпаду, пацієнти вже не перебувають в діапазоні ефективних доз, якщо при прийомі НОАК пропущено один

день [102]. Тому надзвичайно важливо, щоб лікарі підкреслювали необхідність для щоденного дотримання режиму лікування, можливо, більше, ніж це стосується, зокрема, гіпотензивних препаратів та статинів.

Переваги застосування НОАК можуть полягати у їх фіксованому дозуванні, порівняно з АВК, які потребують корекції на основі вимірювань МНС. Це не варто недооцінювати, адже нові агенти є не тільки більш зручними, вони також є потужними антикоагулянтами. За відсутності моніторингу МНС їх призначення слід розглядати з такою ж увагою, як і АВК. Покращити комплієнс може дозувальна коробка з усіма лікарськими засобами пацієнта (однак дабігатран вимагає наявності оригінальної упаковки). Рівароксан потрібно приймати одночасно з їжею, адже прийом препарату на порожній шлунок може зменшувати терапевтичний ефект до 40%. Таким чином, НОАК є принаймні такими ж безпечними, або безпечнішими, аніж АВК. Бар'єри для імплементації все ще існують, але це може вдосконалюватись одночасно зі збільшенням доказової бази і аналізу різних підгруп. Крім того, універсальність застосування препаратів може розширюватись, зважаючи на дані з багатьох реєстрів. Водночас, зростає впевненість у тому, що стратегії змін мають сприяти імплементації.

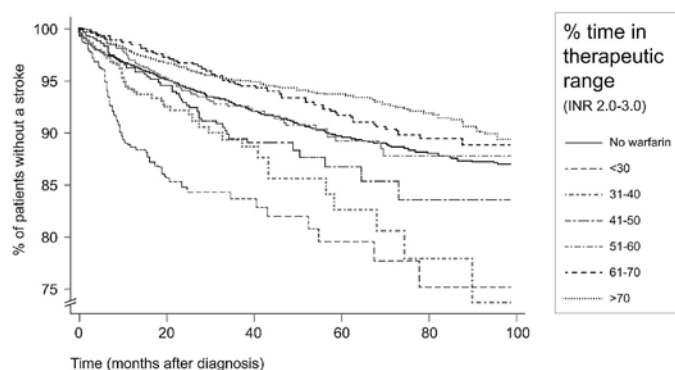


Рис 1. Відсоток пацієнтів без інсульту, з плином часу, стратифікований за певний час в терапевтичному діапазоні (INR 2.0 - 3.0). Адаптовано з Gallagher et al., *Thromb and Haem.* 2011 [65]

Практичні рекомендації

На основі поточних доказів та досвіду рекомендуються наступні стратегії лікування антикоагулянтами в установах первинної медичної допомоги:

Стратегії менеджменту, які слід застосовувати

- Всім пацієнтам з ФП із високим ризиком інсульту доцільно призначати антикоагулянтну терапію
- У пацієнтів, що мають механічні (протезовані) клапани або важку хворобу клапанів (верифіковану фахівцем), антикоагулянтна терапія повинна бути високо інтенсивною з використанням антагоністів вітаміну К.
- Пацієнтам з ФП без механічних клапанів або клінічно значущої клапанної хвороби можна призначати як варфарин, до коригування цільового МНС 2.5, або НОАК - як варіант антикоагулянтної терапії.
- НОАК є більш зручним, принаймні, безпечнішим, і не менш ефективним класом препаратів для профілактики інсульту при ФП, в порівнянні з антагоністами вітаміну К, в тому числі у пацієнтів похилого віку. Проте, на підставі вартості та доступності, НОАК і антагоністи вітаміну К представляють собою достатні варіанти лікування для SPAF.

- Пацієнтам слід надавати повну консультацію, включаючи письмову інформацію про ризики та переваги антикоагулянтної терапії як при зміні, так і при ініційовані терапії НОАК.
- Уподобання пацієнта доцільно враховувати при прийнятті рішення щодо того, чи ініціювати антикоагулянтну терапію, що призначити, в тому числі, для визначення комплієнтності пацієнта.
- Призначати НОАК доцільно тим пацієнтам, які не здатні або не хочуть приймати варфарин, або яким важко підтримувати при стабільні значення МНС (менш ніж 65% відхилень в терапевтичному діапазоні).
- При призначенні НОАК доцільно дотримуватись режиму лікування. Комплієнс може бути покращений за допомогою використання дозувальних боксів, за винятком дабігатрану, який слід зберігати лише в оригінальній упаковці (хоча дабігатран доступний також у блістері, за бажанням, окремі дози можна вирізати і зберігати в дозувальному боксі).

Стратегії менеджменту, які можуть бути використані

- Прийом тільки АСК не відіграє ніякої ролі в SPAF.
- У пацієнтів будь-якого віку, які не здатні або не хочуть приймати антагоністи вітаміну К або НОАК, може бути застосована комбінація АСК з клопидогрелом як антитромбоцитарна терапія для профілактики інсульту.

6. Практичні Застереження щодо Профілактики Інсульту при Фібриляції Передсердь в системі Надання Первинної Медичної Допомоги

Останніми роками накопичилась величезна доказова база стосовно ефективності режимів дозування варфарину, обмежень для застосування антитромбоцитарних препаратів та ліцензування декількох нових антикоагулянтів, що принципово змінило традиційні стратегії профілактики інсульту при ФП. Відповідно, робоча група ESC 2012 році в опублікувала оновлені рекомендації, відносно документу ESC 2010 року, щодо принципів менеджменту ФП [1]; після чого декілька європейських країн розробили національні настанови щодо профілактики інсульту при ФП [3]. Деякі з цих настанов рекомендують надавати перевагу НОАК перед варфарином (ESC 2012, [1]), інші є більш консервативними, або не розглядали це питання детально. Втім, більшість з цих рекомендацій не містила спеціальної інформації, стосовно профілактики інсульту, включно з аспектами призначення НОАК, в системі первинної медичної допомоги. Ця настанова EPCCS спрямована на надати рекомендації щодо стратегії лікування антикоагулянтами в умовах первинної медичної допомоги. Рекомендації базуються на існуючих європейських рекомендаціях, доступній доказовій базі та клінічному досвіді експертів. Відправною точкою для цих рекомендацій стала оновлена настанова ESC 2010 року за 2012 рік щодо менеджменту ФП [1], яку було адаптовано для системи первинної медичної допомоги. Також була застосована нещодавно оновлена настанова NICE [3], яка рекомендує розглядати НОАК, як альтернативний варіант варфарину, з метою зменшення випадків інвалідності та інсультів, асоційованих з ФП, адже ця група препаратів потребує меншого контролю за режимом дозування і є більш зручною для моніторингування. Згідно рекомендацій NICE, НОАК доцільно призначати пацієнтам з ФП, що мають кількість балів за шкалою CHA2DS2-VASc 2 і більше, з урахуванням ризику

кровотечі. В подальшому може застосовуватись локальна адаптація рекомендацій EPCCS, базуючись на принципах організації системи медичної допомоги, наявних ресурсах чи конкретних обставинах, що визначають переваги лікування для конкретного пацієнта.

Дотепер існують докази, що типовим є факти як надмірного, так і недостатнього профілактичного втручання щодо інсульту у пацієнтів з ФП. Тому важливо, щоб у хворого був правильно встановлений діагноз, оцінений ризик інсульту, а тільки потім запропоновано належну терапію, адже саме таким чином можна уникнути багатьох випадків інсульту і водночас мінімізувати шкоду від будь-яких втручань. Практичні особливості скринінгу, діагностики, оцінки ризику інсульту, ініціації лікування, моніторингу та, за необхідності, припинення терапії, необхідно визначати на місцевому рівні, відповідно до структури системи охорони здоров'я та експертного рівню фахівців.

Наступна схема скерування пацієнта може бути корисною для будь-яких медичних спеціалістів з метою профілактики кардіоемболічного інсульту у хворих з ФП:

Скринінг пацієнтів з фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь є захворюванням з тяжкими наслідками і значним ризиком виникнення ризик інсульту. Клініцистам слід звертати увагу на пацієнтів з ймовірною ФП. У кожної особи з відповідними симптомами ФП, доцільно перевірити пульс. Можливість проведення і користь рутинного скринінгу для виявлення ФП також доцільно розглядати у рамках організації системи охорони здоров'я.

Діагностика фібриляції передсердь

Будь-якому пацієнту з нерегулярним пульсом доцільно провести ЕКГ з метою підтвердження, або виключення ФП. Якщо симптоми є непостійними, доцільно здійснити більш тривалий запис серцевого ритму. Бажано, щоб інтерпретація ЕКГ проводилась компетентною особою з відповідним фахом. Це може відбуватись як на етапі як первинної медичної допомоги, так і з залученням фахівців вторинної ланки. Дотепер остаточно невизначено, чи доцільно направляти пацієнта з підозрою або діагнозом ФП на етап вторинної, спеціалізованої допомоги. Згідно рекомендацій ESC, у випадку, коли ФП є симптоматичною, або її перебіг є ускладненим, доцільно направити пацієнта до кардіолога. Вузкий спеціаліст (кардіолог) повинен надати структурований план подальшого спостереження пацієнта у лікаря загальної практики ГП [2]. Усі ці рекомендації мають погоджувальний характер, зважаючи на брак певної доказової бази. У випадку, якщо перебіг ФП є безсимптомним, відповідна клінічна кваліфікація команди фахівців загальної практики може бути вирішальною в питанні забезпечення безпечного спостереження пацієнта на етапі первинної ланки медичної допомоги.

Згідно Нідерландського консенсусу з первинної медичної допомоги, пацієнтів, молодших за 65 років, слід направляти на консультацію кардіолога, в той час як спостереження за більш літніми пацієнтами може здійснювати лікар загальної практики. Також консультація кардіолога є доцільною у випадках, при підозрі на супутні захворювання, або коли лікування є малоефективним. Втім, навіть у Нідерландах існують регіональні відмінності, тому при спільних нарадах фахівці первинної і вторинної медичної допомоги разом вирішують питання оптимального способу лікування і спостереження за пацієнтом з ФП в конкретному регіоні. Певні регіони мають розвинену мережу амбулаторій для пацієнтів з ФП при лікарях. Необхідною умовою менеджменту хворих з ФП є чіткий план, згідно якого буде здійснюватись постійне спостереження за пацієнтом.

Оцінка ризику

Шкала CHA2DS2-VASc є простою у використанні і доцільною для оцінки ризику інсульту пацієнтів з ФП, натомість шкалу HAS-BLED слід застосовувати для ідентифікації модифікованих факторів ризику з метою мінімізації ризику кровотечі. Місцезнаходження фахівця, який виконує цю оцінку, також може відрізнятись, залежно від організації системи охорони здоров'я. Лікар загальної практики має певні переваги, враховуючи тривалість спостереження і маючи інформацію про деталі медичної історії пацієнта. Слід детально обговорити ризики та переваги антикоагулянтної терапії з пацієнтом у доступному для розуміння форматі, бажано з підписанням інформованої згоди, для забезпечення прийняття пацієнтом обґрунтованого рішення.

Вибір певної антикоагулянтної терапії

Різні регіональні рекомендації зазначають різні переваги для вибору виду антикоагулянтів, які слід призначати пацієнтам з ФП. Поки в одних рекомендаціях все ще вважають антагоністи вітаміну К терапією «першої лінії», інші надають перевагу НОАК, якщо пацієнти нестабільні в прийомі антагоністів вітаміну К. Варіативність терапії є значною серед Європейських країн. Розділи 4 та 5 цього документу висвітлюють існуючі докази щодо призначень антагоністів вітаміну К і НОАК. Ризики та користь від призначення кожного препарату повинні детально обговорюватись з пацієнтом для забезпечення його найбільш ефективним і безпечним засобом, що обирається індивідуально. Наявність деяких ліків може бути обмежена фінансуванням, яке доступне в рамках певної системи охорони здоров'я.

Призначення НОАК і погіршена функція нирок

Одним із існуючих застережень щодо застосування НОАК з метою профілактики інсульту при ФП є ймовірний ризик погіршення функції нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) і ФП є взаємообтяжуючими захворюваннями: ФП є частою патологією у пацієнтів з ХХН, і поширеність зростає (до ~ 20%) з подальшим погіршенням діяльності ниркової функції; водночас зростає ризик термінальної ниркової недостатності при персистенції ФП [107]. Таким чином, антитромботичне лікування пацієнтів з ФП і супутньою ХХН є нетиповим випадком і представляє для лікарів складну дилему, зважаючи на те, що геморагічні ускладнення також є більш поширеними з використанням антикоагулянтів при ХХН.

Слід зауважити, що ці спостереження, в повній мірі відповідають дійсності відносно призначення традиційних антагоністів вітаміну К, автори цього документу мають значний досвід моніторингу застосування антикоагулянтів у хворих на ХХН (з застосуванням детального спостереження за показником МНО) [108]. Більше того, печінка метаболізує більшість цих агентів.

З точки зору використання НОАК, необхідно розрізняти дію між прямим інгібітором тромбіну дабігатраном та інгібіторами фактора Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан (останній ще не ліцензований в Європі)). Перший препарат елімінується, переважно, нирками (приблизно на 80%), тоді як інші агенти також виводяться через печінку (шлях через нирки ~ 20 до 40%).

Це означає, що дабігатран є протипоказаний тим особам, що мають помірний і важкий ступінь ниркової недостатності (кліренс креатиніну або розрахункова швидкість клуб очкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/ хв; такі були критерії виключення в дослідженні RE-LY). Інгібітори фактора Ха є протипоказаними у пацієнтів з кліренсом креатиніну або ШКФ нижче 15 мл/ хв. Відомо, що ниркова недостатність спричиняє значні коливання концентрації препаратів в плазмі, і таким чином, це може позначатись на показниках як ефективності, так і безпечності. Такий висновок підтримується

звітами FDA про несприятливі ефекти при використанні НОАК: повідомляються про ризик несприятливих подій при застосуванні НОАК, переважно у людей похилого віку (медіана віку 80 років), а також у осіб з порушенням функції нирок [72].

Отже, і FDA, і Європейська медична агенція рекомендують проводити перевірку функції нирок щороку, щонайменш для тих, хто приймає дабігатран, у віці > 75 років і / або у тих, хто має кліренс креатиніну < 50 мл / хв. Тому доцільні будуть наступні рекомендації:

Рекомендації:

- Лікування НОАК краще не ініціювати у тих осіб, хто має кліренс креатиніну (ШКФ) < 30 мл / хв; дабігатран специфічно протипоказаний при ШКФ < 30 мл / хв, але для призначення інгібіторів фактору Ха необхідна також обережність (вони протипоказані при ШКФ < 15 мл / хв) з урахуванням очікуваних коливань концентрації в плазмі та подальшим очікуваним впливом як на профіль безпеки, так і з ефективністю цих препаратів у поєднанні з відсутністю моніторингу за дозуванням антикоагулянтів.
- У пацієнтів з порушенням функції нирок, яким призначено інгібітор фактору Ха, доза ривароксабану повинна бути зменшена до 15 мг щодня, при ШКФ 15-49 мл / хв, і доза апіксабану повинна бути зменшена до 2,5 мг на добу, при ШКФ 15-29 мл / хв. Ці рекомендації щодо дозування можуть дещо відрізнятися, залежно від країни, і тому повинні уточнюватися локально.
- У пацієнтів з порушенням функції нирок, яким призначено НОАК, кліренс креатиніну слід контролювати щонайменш, щороку у тих, хто > 75 років, і / або у тих, хто має верифікований кліренс креатиніну < 50 мл / хв.

Ініціація та моніторинг лікування

Процес ініціації та моніторингу терапії антикоагулянтами залежить від відповідних вимог організації системи охорони здоров'я та локальних експертних рекомендацій, які можуть бути поза межами обсягу цього документа. Європейська асоціація серцевого ритму (EHRA) розробила рекомендації щодо використання нових оральних антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною ФП, які підсумовані в розділі 7 цього документа [91]. Властивості кожного препарату також мають важливе значення при вирішенні режиму дозування, побічних ефектів та рекомендацій щодо ініціації чи модифікації лікувальної схеми. При виборі антикоагулянту і режиму спостереження слід враховувати на супутні захворювання пацієнтів і прийом інших ліків. Експерти EHRA пропонують застосовувати спеціальну інформаційну картку пацієнта, яку хворі, що приймають НОАК, мають носити з собою. Ця картка є уніфікованою, корисною і важливою водночас як для пацієнта, так і для медичного працівника. Вона містить інструкції щодо правильного режиму прийому ліків і контактну інформацію лікаря, який призначив антикоагулянт; або клініки, у випадку запитань пацієнта; інформацію про ниркову функцію, графік візитів до лікаря, інформацію щодо супутніх ліків тощо для медичних фахівців, оскільки ця інформація може стати в нагоді різним спеціалістам. Картку, запропоновану EHRA, можна завантажити з www.NOACforAF.eu [91]. Всі рекомендації, наведені в поточному консенсусному документі, є узагальненими в блоці-схемі на рисунку 2 для зручності.

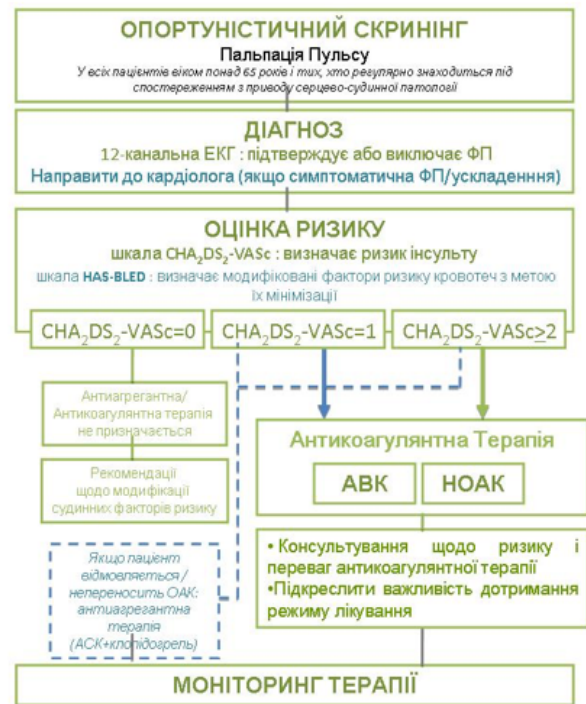


Рис. 2: Поточна схема рекомендацій. Менеджмент профілактики інсульту при фібриляції передсердь, як це рекомендовано в цьому документі. Сила рекомендацій позначається кольором: зеленим вказані рекомендації, які слід використовувати, синім - які можуть бути розглянуті. Див. Текст для пояснення шкал HAS-BLED та CHA2DS2-VASc. ФП: фібриляція передсердь, ОАК: оральні антикоагулянти, НОАК: нові оральні антикоагулянти, АСА: ацетилсаліцилова кислота, АВК: антагоністи вітаміну К.

7. Практичні вказівки щодо використання НОАК

Товариство EHRA створило відмінний практичний посібник з використання НОАК, щоб допомогти лікарям використовувати НОАК у специфічних клінічних ситуаціях [91]. Нижче наведені різні клінічні сценарії, описані в практичному посібнику EHRA, що дозволить лікарям і пацієнтам дізнатися, як використовувати ці нові препарати безпечно та ефективно. Назви клінічного сценарію наведені нижче, але для детальної інформації в цих клінічних ситуаціях, будь ласка, зверніться до оригінального документа. Також зверніться до www.NOACforAF.eu для оновленої інформації, адже нова інформація може стати доступною після публікації рекомендацій EHRA.

Клінічні сценарії для безпечного та ефективного використання НОАК:

1. Створення структурованої схеми ініціації та подальшого спостереження для пацієнтів, що приймають НОАК, щоб забезпечити безпечне та ефективне вживання ліків. Інформаційна картка пацієнта EHRA призначена для документування кожного з візитів, спостереження та рішень щодо лікування. Спостереження може виконуватися ініціатором

- антикоагулянтної терапії, в умовах клініки, де її призначили, або лікарем загальної практики. Під час подальшого спостереження комплайєнс повинен перевірятись (пацієнт повинен принести залишки таблеток), а також оцінювати ризик виникнення тромбоемболічних подій, кровотечі тощо або інших побічних ефектів. Використання суміжних медикаментозних та безрецептурних препаратів доцільно враховувати, як і оцінювати необхідність взяття зразків крові. У разі проблем, пацієнту слід звернутись до ініціатора антикоагулянтної терапії.
- Хоча НОАК не потребують планового моніторингу функції коагуляції, в ургентних ситуаціях кількісна оцінка впливу антикоагулянту може знадобитися. Першочерговим є визначення часу затримку між прийомом НОАК і часом взяття крові при вимірюванні антикоагулянтного ефекту НОАК. Таблиця з оглядом впливу прямих інгібіторів тромбіну та інгібіторів фактору Ха на загальну коагуляцію є в доступності [91].
 - Очікується, що НОАК мають меншу кількість харчових взаємодій, ніж антагоністи вітаміну К, але при може знадобитися адаптація дози з урахуванням взаємодії ліків або комор бідної патології. У хворих з високим ризиком кровотечі, або коли можна передбачити більш високий рівень препарату в плазмі крові, більш низькі дози НОАК можуть бути призначені. Документ EHRA включає в себе рекомендації щодо ситуацій, коли НОАК протипоказані або коли доцільно застосовувати адаптацію дози НОАК, згідно існуючих даних.
 - При зміні одного антикоагулянту на інший доцільно враховувати фармакокінетику і фармакодинаміку для забезпечення відповідності у співвідношенні ризик / ефективність.
 - Необхідно забезпечити комплайєнс споживання НОАК, враховуючи їх короткий період напіввиведення. Усі засоби оптимізації комплайєнсу доцільно розглядати, включно з неодноразовим навчанням пацієнтів та членів їх сімей.
 - Медичним працівникам доцільно надавати інструкції щодо вирішення питань при помилках дозувань.
 - Корекція дози або протипоказання застосовуються для пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок, залежно від тяжкості ниркової недостатності.
 - У випадку (підозрюваного) передозування важливо розрізнити ситуації між передозуванням та ускладненнями з / без кровотечі. Коагуляційні тести можуть допомогти визначити ступінь передозування і можливий ризик виникнення кровотечі. За відсутності кровотечі може бути виправдане управління «чек-а-та-спостерігай» (зважаючи на короткий період напіввиведення НОАК) в більшості випадків, в деяких випадках більш агресивні методи нормалізації їх рівня в плазмі можуть бути застосовані (див. крок 9).
 - За відсутності спеціальних антидотів НОАК рекомендовані стратегії менеджменту ризику виникнення кровотечі можуть бути обмежені і, в основному, спиратись на думки експертів або лабораторних кінцевих точок. Враховуючи відносно короткий період напіввиведення НОАК; час є найбільш значущим антидотом. Тому важливо дізнатись про режим дозування і точний час останнього вживання, та інші фактори, що впливають на концентрацію в плазмі та гемостаз.
 - У пацієнтів, що проходять заплановане хірургічне втручання або абляцію, може знадобитися тимчасове припинення НОАК. Документ. EHRA містить рекомендації щодо того, коли слід припинити і коли потрібно відновити терапію НОАК.
 - Якщо пацієнти потребують термінового хірургічного втручання, слід припинити терапію НОАК.
 - Особлива увага приділяється при одночасному застосуванню антикоагулянтів та антиагрегантної терапії у пацієнтів з ФП

та ішемічною хворобою серця. Формальна оцінка ризику є рекомендованою. В документі наводяться рекомендації щодо різних клінічних сценаріїв щодо лікування.

- Оральна антикоагулянтна терапія повинна бути застосована, щонайменш, за 3 тижні до кардіоверсії. Якщо пацієнти лікуються НОАК, цей період становить особливе значення для достовірної оцінки комплайєнсу лікування в останні тижні. Нещодавно було показано, що НОАК (ривароксабан) є безпечною альтернативою антагоністам вітаміну К у пацієнтів з ФП, яким було проведено елективну кардіоверсію [109].
- У разі виникнення гострої або життєнебезпечної кровотечі у хворих, які приймають НОАК, слід відновити коагуляційний гомеостаз якнайшвидше. Доказові стратегії, спрямовані на відновлення антикоагулянтного ефекту НОАК в даний час відсутні, але деякі рекомендації можуть бути надані, в тому числі для менеджменту в підгостру фазу.
- У хворих з ФП та злоякісними новоутвореннями особлива увага приділяється їх підвищеному ризику тромбоемболічних подій. Кардіологі і онкологи повинні разом обговорити, яке лікування антикоагулянтами є найкращим, враховуючи застосовану специфічну онкологічну терапію, очікуваний вплив на пухлину і лікування в цілому з тромботерапевтичних міркувань (НОАК проти антагоністів вітаміну К) у пацієнтів з ФП і злоякісними новоутвореннями.

Висновки

Фібриляція передсердь є розповсюдженою патологією, особливо у людей віком понад 75 років, а також головною причиною виникнення кардіоемболічного інсульту. Терапія антикоагулянтами, що застосовується протягом останніх 50 років, зокрема похідних антагоніста вітаміну К, таких як варфарин, може зменшити цей ризик до двох третин, але його використання є ускладненим внаслідок харчових і лікарських взаємодій, значного ризику розвитку кровотечі, вузького терапевтичного діапазону і необхідності постійного контролю. Як наслідок, в більшості країн лікуються лише близько половини тих осіб, хто має право на терапію антикоагулянтами, і багато пацієнтів неефективно лікуються і контролюють терапію. Доказова база щодо ризику інсульту при ФП обговорюється і зростає, що призвело до нещодавніх серйозних змін в клінічних рекомендаціях на міжнародному рівні. Ці рекомендації мають особливе значення для системи первинної медичної допомоги з багатьма новими рекомендаціями стосовно удосконалення діагностики ФП, більш надійних методів визначення ризику інсульту щодо спрямування вибору лікування для пацієнтів та оцінки ризику виникнення кровотечі для ефективного менеджменту факторами ризику та оновленими лікувальними опціями, за виключенням низьких доз аспірину як варіанту терапії для більшості пацієнтів, з уточненням важливості ефективного терапевтичного контролю при застосуванні варфарину, і урахуванням ряду нових швидкодіючих антикоагулянтів з невеликою кількістю взаємодій і відсутність вимог до моніторингу

Література

1. Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G. and Kirchhof, P. (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 33, 2719-2747.
2. Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I.C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B. et al. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2369-2429.
3. NICE. (2014). NICE Guidance and guidelines. National Institute for Health and Care Excellence.
4. Hobbs, F.D., Fitzmaurice, D.A., Mant, J., Murray, E., Jowett, S., Bryan, S., Raftery, J., Davies, M. and Lip, G. (2005) 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*, 9, iii-iv, ix-x, 1-74.
5. Heeringa, J., van der Kuip, D.A., Hofman, A., Kors, J.A., van Herpen, G., Stricker, B.H., Stijnen, T., Lip, G.Y. and Wittteman, J.C. (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27, 949-953.
6. Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Kay, G.N., Le Huezey, J.Y., Lowe, J.E. et al. (2011) 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 123, e269-367.
7. Friberg, J., Buch, P., Scharling, H., Gadsbøhll, N. and Jensen, G.B. (2003) Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*, 14, 666-672.
8. DeWilde, S., Carey, I.M., Emmas, C., Richards, N. and Cook, D.G. (2006) Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart*, 92, 1064-1070.
9. Miyasaka, Y., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Cha, S.S., Bailey, K.R., Abhayaratna, W.P., Seward, J.B. and Tsang, T.S. (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 114, 119-125.
10. Kannel, W.B. and Benjamin, E.J. (2008) Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*, 92, 17-40, ix.
11. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V. and Singer, D.E. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285, 2370-2375.
12. Zhang, L., Gallagher, R. and Neubeck, L. (2014) Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: a review. *Eur J Prev Cardiol*.
13. Wolf, P.A., Abbott, R.D. and Kannel, W.B. (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22, 983-988.
14. Albers, G.W., Amarencu, P., Easton, J.D., Sacco, R.L. and Teal, P. (2004) Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126, 483S-512S.
15. Jorgensen, H.S., Nakayama, H., Reith, J., Raaschou, H.O. and Olsen, T.S. (1996) Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 27, 1765-1769.
16. Lin, H.J., Wolf, P.A., Kelly-Hayes, M., Beiser, A.S., Kase, C.S., Benjamin, E.J. and D'Agostino, R.B. (1996) Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 27, 1760-1764.
17. Lamassa, M., Di Carlo, A., Praccucci, G., Basile, A.M., Trefoloni, G., Vanni, P., Spolveri, S., Baruffi, M.C., Landini, G., Ghetti, A. et al. (2001) Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*, 32, 392-398.
18. Friberg, L., Hammar, N. and Rosenqvist, M. (2010) Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 31, 967-975.
19. Bang, C.N., Gerdts, E., Aurigemma, G.P., Boman, K., Dahlöf, B., Roman, M.J., Kober, L., Wachtell, K. and Devereux, R.B. (2013) Systolic left ventricular function according to left ventricular concentricity and dilatation in hypertensive patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*, 31, 2060-2068.
20. Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B., Kellen, J.C., Greene, H.L., Mickel, M.C., Dalquist, J.E. et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1825-1833.
21. Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Brueckmann, M., Granger, C.B., Kappetein, A.P., Mack, M.J., Blatchford, J., Devenny, K., Friedman, J., Guiver, K. et al. (2013) Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 369, 1206-1214.
22. Carlsson, J., Miketic, S., Windeler, J., Cuneo, A., Haun, S., Micus, S., Walter, S. and Tebbe, U. (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 41, 1690-1696.
23. Gronefeld, G.C., Lillenthal, J., Kuck, K.H. and Hohnloser, S.H. (2003) Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*, 24, 1430-1436.
24. Van Gelder, I.C., Hagens, V.E., Bosker, H.A., Kingma, J.H., Kamp, O., Kingma, T., Said, S.A., Darmanata, J.J., Timmermans, A.J., Tijssen, J.G. et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347, 1834-1840.
25. Wattigney, W.A., Mensah, G.A. and Croft, J.B. (2002) Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol*, 155, 819-826.
26. Wattigney, W.A., Mensah, G.A. and Croft, J.B. (2003) Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*, 108, 711-716.
27. Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S.M., Ho, M., Howard, V., Kissela, B. et al. (2008) Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 117, e25-146.
28. Barnett, K., Mercer, S.W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S. and Guthrie, B. (2012) Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 380, 37-43.
29. Healey, J.S., Connolly, S.J., Gold, M.R., Israel, C.W., Van Gelder, I.C., Capucci, A., Lau, C.P., Fain, E., Yang, S., Baillieux, C. et al. (2012) Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 366, 120-129.
30. Binici, Z., Intzilakis, T., Nielsen, O.W., Kober, L. and Sajadieh, A. (2010) Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*, 121, 1904-1911.
31. Fitzmaurice, D.A., Hobbs, F.D., Jowett, S., Mant, J., Murray, E.T., Holder, R., Raftery, J.P., Bryan, S., Davies, M., Lip, G.Y. et al. (2007) Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 335, 383.
32. Fitzmaurice, D.A., McCahon, D., Baker, J., Murray, E.T., Jowett, S., Sandhar, H., Holder, R.L. and Hobbs, F.D. (2014) Is screening for AF worthwhile? Stroke risk in a screened population from the SAFE study. *Fam Pract*, 31, 298-302.
33. Tieleman, R.G., Plantinga, Y., Rinkes, D., Bartels, G.L., Posma, J.L., Cator, R., Hofman, C. and Houben, R.P. (2014) Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace*.
34. Rhys, G.C., Azhar, M.F. and Foster, A. (2013) Screening for atrial fibrillation in patients aged 65 years or over attending annual flu vaccination clinics at a single general practice. *Qual Prim Care*, 21, 131-140.
35. van Walraven, C., Hart, R.G., Wells, G.A., Petersen, P., Koudstaal, P.J., Gullov, A.L., Hellemons, B.S., Koefed, B.G. and Laupacis, A. (2003) A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*, 163, 936-943.
36. Gage, B.F., Waterman, A.D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M.W. and Radford, M.J. (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 285, 2864-2870.
37. Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Le Huezey, J.Y., Kay, G.N., Lowe, J.E. et al. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 114, e257-354.
38. Healey, J.S., Hart, R.G., Pogue, J., Pfeffer, M.A., Hohnloser, S.H., De Caterina, R., Flaker, G., Yusuf, S. and Connolly, S.J. (2008) Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke*, 39, 1482-1486.
39. Olesen, J.B., Torp-Pedersen, C., Hansen, M.L. and Lip, G.Y. (2012) The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 107, 1172-1179.
40. Olesen, J.B., Lip, G.Y., Hansen, M.L., Hansen, P.R., Tolstrup, J.S., Lindhardsen, J., Selmer, C., Ahlehoff, O., Olesen, A.M., Gislason, G.H. et al. (2011) Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 342, d124.
41. Lip, G.Y., Nieuwlaet, R., Pisters, R., Lane, D.A., Crijns, H.J. 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(2):263-72.
42. Potpara, T.S., Polovina, M.M., Licina, M.M., Marinovic, J.M., Prostran, M.S. and Lip, G.Y. (2012) Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 319-326.
43. Van Staa, T.P., Setakis, E., Di Tanna, G.L., Lane, D.A. and Lip, G.Y. (2011) A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*, 9, 39-48.
44. Abu-Assi, E., Otero-Ravina, F., Allut Vidal, G., Coutado Mendez, A., Vaamonde Mosquera, L., Sanchez Loureiro, M., Caneda Villar, M.C., Fernandez Villaverde, J.M., Maestro Saavedra, F.J. and Gonzalez-Juanatey, J.R. (2013) Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 166, 205-209.
45. Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaet, R., de Vos, C.B., Crijns, H.J. and Lip, G.Y. (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138, 1093-1100.
46. Olesen, J.B., Lip, G.Y., Hansen, P.R., Lindhardsen, J., Ahlehoff, O., Andersson, C., Weeke,

- P, Hansen, M.L., Gislason, G.H. and Torp-Pedersen, C. (2011) Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*, 9, 1460-1467.
47. Gallego, P., Roldan, V., Torregrosa, J.M., Galvez, J., Valdes, M., Vicente, V., Marin, F. and Lip, G.Y. (2012) Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 312-318.
48. Lip, G.Y., Frison, L., Halperin, J.L. and Lane, D.A. (2011) Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 57, 173-180.
49. Friberg, L., Rosenqvist, M. and Lip, G.Y. (2012) Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 33, 1500-1510.
50. Apostolakis, S., Lane, D.A., Buller, H. and Lip, G.Y. (2013) Comparison of the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Thromb Haemost*, 110, 1074-1079.
51. Apostolakis, S., Lane, D.A., Guo, Y., Buller, H. and Lip, G.Y. (2013) Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*, 61, 386-387.
52. Roldan, V., Marin, F., Fernandez, H., Manzano-Fernandez, S., Gallego, P., Valdes, M., Vicente, V. and Lip, G.Y. (2013) Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*, 143, 179-184.
53. Lip, G.Y., Banerjee, A., Lagrenade, I., Lane, D.A., Taillandier, S. and Fauchier, L. (2012) Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 941-948.
54. Lip, G.Y., Lin, H.J., Hsu, H.C., Su, T.C., Chen, M.F., Lee, Y.T. and Chien, K.L. (2013) Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol*, 168, 1832-1836.
55. Donze, J., Clair, C., Hug, B., Rodondi, N., Waeber, G., Cornuz, J. and Aujesky, D. (2012) Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*, 125, 773-778.
56. Devereaux, P.J., Anderson, D.R., Gardner, M.J., Putnam, W., Flowerdew, G.J., Brownell, B.F., Nagpal, S. and Cox, J.L. (2001) Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ*, 323, 1218-1222.
57. Hart, R.G., Pearce, L.A. and Aguilar, M.I. (2007) Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146, 857-867.
58. Connolly, S.J., Pogue, J., Hart, R.G., Hohnloser, S.H., Pfeffer, M., Chrolavicius, S., Yusuf, S. and Investigators, A. (2009) Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 360, 2066-2078.
59. Investigators, A.W.G.o.t.A., Connolly, S., Pogue, J., Hart, R., Pfeffer, M., Hohnloser, S., Chrolavicius, S., Pfeffer, M., Hohnloser, S. and Yusuf, S. (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 367, 1903-1912.
60. Granger, C.B. and Armaganjian, L.V. (2012) Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation*, 125, 159-164; discussion 164.
61. Mant, J., Hobbs, F.D., Fletcher, K., Roale, A., Fitzmaurice, D., Lip, G.Y. and Murray, E. (2007) 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*, 370, 493-503.
62. van Walraven, C., Hart, R.G., Connolly, S., Austin, P.C., Mant, J., Hobbs, F.D., Koudstaal, P.J., Petersen, P., Perez-Gomez, F., Knottnerus, J.A. et al. (2009) Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*, 40, 1410-1416.
63. Ogilvie, I.M., Newton, N., Welner, S.A., Cowell, W. and Lip, G.Y. (2010) Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 123, 638-645 e634.
64. Kakkar, A.K., Mueller, I., Bassand, J.P., Fitzmaurice, D.A., Goldhaber, S.Z., Goto, S., Haas, S., Hacke, W., Lip, G.Y., Mantovani, L.G. et al. (2013) Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*, 8, e63479.
65. Gallagher, A.M., Setakis, E., Plumb, J.M., Clemens, A. and van Staa, T.P. (2011) Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*, 106, 968-977.
66. Wallentin, L., Yusuf, S., Ezekowitz, M.D., Alings, M., Flather, M., Franzosi, M.G., Pais, P., Dans, A., Eikelboom, J., Oldgren, J. et al. (2010) Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*, 376, 975-983.
67. Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P.A., Theameles, E., Varrone, J. et al. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361, 1139-1151.
68. Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J., Lopes, R.D., Hylek, E.M., Hanna, M., Al-Khalidi, H.R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A. et al. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 981-992.
69. Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J.L., Hankey, G.J., Piccini, J.P. et al. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 883-891.
70. Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., Murphy, S.A., Wiviott, S.D., Halperin, J.L., Waldo, A.L., Ezekowitz, M.D., Weitz, J.J., Spinar, J. et al. (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369, 2093-2104.
71. Connolly, S.J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H.C., Hart, R., Golitsyn, S., Flaker, G., Avezum, A., Hohnloser, S.H., Diaz, R. et al. (2011) Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 364, 806-817.
72. Adam, S.S., McDuffie, J.R., Ortel, T.L. and Williams, J.W., Jr. (2012) Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med*, 157, 796-807.
73. Ruff, C.T., Giugliano, R.P., Braunwald, E., Hoffman, E.B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M.D., Camm, A.J., Weitz, J.J., Lewis, B.S., Parkhomenko, A. et al. (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383, 955-962.
74. Connolly, S.J., Wallentin, L., Ezekowitz, M.D., Eikelboom, J., Oldgren, J., Reilly, P.A., Brueckmann, M., Pogue, J., Alings, M., Amerena, J.V. et al. (2013) The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*, 128, 237-243.
75. Larsen, T.B., Rasmussen, L.H., Skjoth, F., Due, K.M., Callreus, T., Rosenzweig, M. and Lip, G.Y. (2013) Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 61, 2264-2273.
76. Holster, I.L., Valkhoff, V.E., Kuipers, E.J. and Tjwa, E.T. (2013) New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 145, 105-112 e115.
77. Artang, R., Rome, E., Nielsen, J.D. and Vidaillet, H.J. (2013) Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol*.
78. Lip, G.Y. and Lane, D.A. (2010) Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med*, 123, 785-789.
79. Southworth, M.R., Reichman, M.E. and Unger, E.F. (2013) Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*, 368, 1272-1274.
80. Watson, H.G., Baglin, T., Laidlaw, S.L., Makris, M. and Preston, F.E. (2001) A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*, 115, 145-149.
81. Khorsand, N., Veeger, N.J., Muller, M., Overdiek, J.W., Huisman, W., van Hest, R.M. and Meijer, K. (2011) Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med*, 21, 116-123.
82. Dowlatshahi, D., Butcher, K.S., Asdaghi, N., Nahiriak, S., Bernbaum, M.L., Giulivi, A., Wasserman, J.K., Poon, M.C. and Coutts, S.B. (2012) Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*, 43, 1812-1817.
83. Huttner, H.B., Schellinger, P.D., Hartmann, M., Kohrmann, M., Jüttler, E., Wikner, J., Mueller, S., Meyding-Lamade, U., Strobl, R., Mansmann, U. et al. (2006) Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*, 37, 1465-1470.
84. Eerenberg, E.S., Kamphuisen, P.W., Sijpkens, M.K., Meijers, J.C., Buller, H.R. and Levi, M. (2011) Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 124, 1573-1579.
85. Zhou, W., Schwarting, S., Illanes, S., Liesz, A., Middelhoff, M., Zorn, M., Bendzus, M., Heiland, S., van Ryn, J. and Veltkamp, R. (2011) Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*, 42, 3594-3599.
86. Pragst, I., Zeitzler, S.H., Doerr, B., Kasperit, F.J., Herzog, E., Dickneite, G. and van Ryn, J. (2012) Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost*, 10, 1841-1848.
87. Lambourne, M.D., Eltringham-Smith, L.J., Gataieva, S., Arnold, D.M., Crowther, M.A. and Sheffield, W.P. (2012) Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost*, 10, 1830-1840.
88. Majeed, A., Hwang, H.G., Connolly, S.J., Eikelboom, J.W., Ezekowitz, M.D., Wallentin, L., Brueckmann, M., Fraessdorf, M., Yusuf, S. and Schulman, S. (2013) Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*, 128, 2325-2332.
89. Schiele, F., van Ryn, J., Canada, K., Newsome, C., Sepulveda, E., Park, J., Nar, H. and Litzzenburger, T. (2013) A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 121, 3554-3562.
90. Lu, G., DeGuzman, F.R., Hollenbach, S.J., Karbarz, M.J., Abe, K., Lee, G., Luan, P., Hutchaleelaha, A., Inagaki, M., Conley, P.B. et al. (2013) A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 19, 446-451.
91. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P., Camm, A.J. and Kirchhof, P. (2013) European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 15, 625-651.
92. Dorian, P., Kongnakorn, T., Phatak, H., Rublee, D.A., Kuznik, A., Lanitis, T., Liu, L.Z., Lloje, U., Hernandez, L. and Lip, G.Y. (2014) Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*.
93. Kleintjens, J., Li, X., Simoons, S., Thijs, V., Goethals, M., Rietzschel, E.R., Asukai, Y., Saka, O., Evers, T., Faes, P. et al. (2013) Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke

- prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconomics*, 31, 909-918.
94. Gonzalez-Juanatey, J.R., Alvarez-Sabin, J., Lobos, J.M., Martinez-Rubio, A., Reverter, J.C., Oyaguez, I., Gonzalez-Rojas, N. and Becerra, V. (2012) Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 65, 901-910.
 95. Krejczyk, M., Harenberg, J., Marx, S., Obermann, K., Frolich, L. and Wehling, M. (2013) Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *J Thromb Thrombolysis*.
 96. Kasmeridis, C., Apostolakis, S., Ehlers, L., Rasmussen, L.H., Boriani, G. and Lip, G.Y. (2013) Cost effectiveness of treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on the novel oral anticoagulants. *Pharmacoeconomics*, 31, 971-980.
 97. Barco, S., Cheung, Y.W., Eikelboom, J.W. and Coppens, M. (2013) New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*, 26, 215-224.
 98. Budnitz, D.S., Shehab, N., Kegler, S.R. and Richards, C.L. (2007) Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med*, 147, 755-765.
 99. Coppens, M. (2013) New oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in countries with good INR control. *Neth J Med*, 71, 168-169.
 100. van der Meer, F.J., Rosendaal, F.R., Vandenbroucke, J.P. and Briet, E. (1993) Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*, 153, 1557-1562.
 101. Schulman, S., Shortt, B., Robinson, M. and Eikelboom, J.W. (2013) Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost*, 11, 1295-1299.
 102. Ansell, J. (2012) New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 125, 165-170; discussion 170.
 103. Cohen, D. (2014) Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ*, 349, g4747.
 104. Cohen, D. (2014) Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*, 349, g4670.
 105. Charlton, B. and Redberg, R. (2014) The trouble with dabigatran. *BMJ*, 349, g4681.
 106. Moore, T.J., Cohen, M.R. and Mattison, D.R. (2014) Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ*, 349, g4517.
 107. Bansal, N., Fan, D., Hsu, C.Y., Ordonez, J.D., Marcus, G.M. and Go, A.S. (2013) Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*, 127, 569-574.
 108. Capodanno, D. and Angiolillo, D.J. (2012) Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 125, 2649-2661.
 109. Cappato, R., Ezekowitz, M.D., Klein, A.L., Camm, A.J., Ma, C.S., Le Heuzey, J.Y., Talajic, M., Scanavacca, M., Vardas, P.E., Kirchhof, P. et al. (2014) Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*.
 110. Connolly, S. J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Reilly, P.A., Wallentin, L.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators (2010). Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 363, 1875-1876.
 111. Hohnloser, S.H., Oldgren, J., Yang, S., Wallentin, L., Ezekowitz, M., Reilly, P., Eikelboom, J., Brueckmann, M., Yusuf, S., Connolly, S.J. (2012) 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. *Circulation*, 125, 669-676.

Про EPCCS

Європейське товариство серцево-судинної допомоги на первинній ланці (EPCCS) засноване в 2000 році, спрямоване на забезпечення підтримки освіти, досліджень та політики щодо питань, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями в рамках первинної медичної допомоги. Увага EPCCS спрямована на інтереси тих, хто працює в системі первинної медичної допомоги та на використання значної бази даних, яка існує на даний момент, сприяння розширенню бази даних. Основною метою товариства є освіта фахівців. Рада EPCCS була створена в 2017 році з метою взаємодії Ради EPCCS з фахівцями первинної ланки по всій Європі. Веб-сайт EPCCS пропонує платформу для публікацій перекладених та / або регіональних настанов для первинної медичної допомоги в країнах, представлених у Раді EPCCS.

Для більш детальної інформації відвідайте сайт <https://ipccs.org/>



This document has been produced by MEDCON International, Heemstede, The Netherlands.

An abbreviated version is published at ejpc.sagepub.com (DOI: 10.1177/2047487315571890). The final, definitive version of this paper has been published in *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016 Mar;23(5): 460-473 SAGE Publications Ltd, All rights reserved.
© The European Society of Cardiology.