

© Герасименко Н.Д., Расин М.С.

УДК:616.1-005.6-085:615:616.12-084-06:616.12-008.46

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ (СМЕРТЬ, ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТ) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ*

Герасименко Н.Д., Расин М.С.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

У статті висвітлено особливості антитромботичної терапії в профілактиці серцево-судинних подій (смерть, гострий інфаркт міокарда, інсульт) у хворих на хронічну серцеву недостатність. Показано, які антикоагулянти або антиромбоцитарні препарати мають переваги з урахуванням особливостей функціонування органів і систем у осіб з серцевою недостатністю. Антиромботична терапія показана всім хворим з фібриляцією передсердь і серцевою недостатністю. Доцільність антикоагулянтної або антиромботичної терапії не була доведена у пацієнтів з синусовим ритмом, ризик кровотеч перевищує антиромботичний ефект у пацієнтів даної групи. Результати контрольованих досліджень рекомендують антикоагулянтну терапію пацієнтам із серцевою недостатністю, які знаходяться в групі високого ризику, зокрема, при фібриляції передсердь, з раніше перенесеними тромбоемболічними епізодами, значним зниженням фракції викиду лівого шлуночка, при внутрішньосерцевих тромбозах і у хворих з аневризмою. Також немає доказів, що дозволяють призначати антиромботичну терапію для зниження ризику інсульту і тромбоемболій у пацієнтів з серцевою недостатністю і синусовим ритмом. У виборі антиромботичної терапії слід орієнтуватися на індекси CHA₂DS₂-VASc і HAS-BLAD.

Ключові слова: антиромботична терапія, профілактика судинних подій, хронічна серцева недостатність

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (СН) - одна из главных клинических проблем современной медицины, поражает 1-2% взрослой популяции и 6-10% лиц старше 65 лет [13]. В Украине распространенность СН среди взрослого населения составляет 1,7% [1]. СН ответственна за 5% всех госпитализаций, включая гериатрические. Смертность среди госпитализированных больных СН составляет 4% в месяц, 18% за 6 месяцев, 30% в год и 40% в течение 3х лет.

Можно предположить, исходя из мировых статистических данных, что в Украине должно быть приблизительно 480-560 тысяч больных с СН [2].

После фибрилляции предсердий (ФП, мерцательной аритмии (МА)), которая ответственна за 15% инсультов, СН является следующей наиболее частой причиной (9%) всех инсультов.

Кардиоэмболические инсульты, инфаркты миокарда (ИМ), внезапная смерть и венозный тромбоемболизм, занимают до 30% в структуре фатальных и не фатальных осложнений у больных СН и обуславливают высокую смертность и госпитализацию [21]. Антиромботическая терапия (АТТ) в этом плане весьма перспективна [10].

Особое значение имеет АТТ при ФП, которая является наиболее частой аритмией и встречается с частотой 1%-2% в общей популяции: 0,5% у лиц в 40-50 лет и 5%-15% у людей старше 80 лет [7]. Инсульт является наиболее частым осложнением МА. Во Фремингемском исследовании риск инсульта при МА был в 5 раз выше, чем у лиц с синусовым ритмом и возрастал до 1,5% в 50-59 лет и до 23,5% в 80-89 лет. 70-80% лиц с МА имеют показания к лечению ораль-

ными антикоагулянтами (ОАК), 20-30% из них страдают ИБС. У пациентов с ФП варфарин и антиромбоцитарные средства снижают риск инсульта, примерно, на 65% и 20%, соответственно.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что 29% пациентов с СН не получают АТТ, 31% получают только малозэффективную АТТ и 39% получают варфарин, из которых только 10% поддерживают МНО в терапевтическом интервале [8].

Переоценка риска кровотечений является барьером для назначения терапевтами АТТ. Риск кровотечений увеличивается с возрастом, но протективный эффект АТТ превышает его во всех возрастных группах [20].

В последние годы появилось много новых антиромботических препаратов, которые успешно прошли рандомизированные клинические исследования (КИ) и показали высокую эффективность и достаточную безопасность. Эти препараты, а также тактика применения АТТ претерпели серьезные изменения, отраженные в новых рекомендациях Европейской и Американской ассоциаций кардиологов и кардиохирургов [3, 6, 11], которые еще недостаточно знакомы широкому кругу терапевтов Украины. Однако еще недостаточно данных касательно ДАТТ у лиц с СН [19].

Точки приложения и классификация антиромбоцитарных препаратов.

Антиромбоцитарные средства включают:

- ингибиторы циклооксигеназы 1, в первую очередь, аспирин (ацетилсалициловую кислоту (АСК)) и другие нестероидные противовоспалительные средства, что предотвращает образование ТксА2 и индуцируемую им агрегацию ТЦ;

* Цитування при атестації кадрів: Герасименко Н.Д., Расин М.С. Антиромботическая терапия в профилактике сердечно-сосудистых событий (смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт) у больных хронической сердечной недостаточностью // Проблемы екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 5-6. – С. 23–28.

- блокаторы рецепторов ТЦ P2Y₁₂: тиклопидин, клопидогрель, прасугрель, кангрелор; тикагрелор;
- ингибиторы активации гликопротеиновых рецепторов ТЦ IIb/IIIa: абциксимаб, эптифибатиди тирофибан и ворапаксар, ингибирующий активирующий протеазы рецептор -1.

Антикоагулянтные стратегии включают:

- варфарин и другие производные кумарина, которые действует путем блокады синтеза витамина К в печени.
- непрямые ингибиторы тромбина: гепарин, его низкомолекулярные фрагменты, требующие кофактора - антитромбина III;
- прямые ингибиторы тромбина: гирудин, бивалирудин и дабигатран,
- ингибиторы Ха фактора аписобан, эдоксабан, ривароксабан;

Дабигатран (ДБГ), аписобан, эдоксабан и ривароксабан (РРБ) относятся к «новым антикоагулянтам» (НОАК), часто рассматриваемых в метаанализах вместе.

Антитромботическая терапия (АТТ). Несмотря на частую назначаемость больным СН, АСК не эффективно предупреждает тромбообразование при СН.

В КИ WASH показано, что в дозе 300 мг АСК не снижала смертность больных с СН по сравнению с плацебо, увеличивая частоту кровотечений с 5% до 13%. В КИ V-HeFT I и V-HeFT II АСК не снижала частоту тромбоземболических событий (ТЭС) у больных с СН. Напротив, в ретроспективном КИ SAVE наблюдался значительный эффект АСК в предупреждении ТЭС – снижение на 56%, а в КИ SOLVD на 23% у мужчин и на 53% у женщин, а также снижение внезапной смерти на 24%. АСК может способствовать развитию декомпенсации СН. Об этом свидетельствуют КИ, показавшие большую частоту госпитализации больных на терапии аспирином, чем варфарином. Это объясняется тем, что АСК ингибирует синтез сосудорасширяющих простагландинов и увеличивает эндотелинзависимую вазоконстрикцию. Этим объясняется большая смертность больных на комбинированной терапии большими дозами АСК и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, зафиксированная в КИ WASH, WATCH, SOLVD и CONSENSUS II.

Ингибиторы рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ тиенопиридиновой природы (тиклопидин, клопидогрель, прасугрель, тикагрелол). Наиболее изученным среди блокаторов рецепторов P2Y₁₂ является клопидогрель, относящийся к группе тиенопиридинов, метаболиты которого, образуемые в печени при участии цитохрома P450, необратимо блокируют рецепторы P2Y₁₂. Тиклопидин и прасугрель – обратимо блокируют P2Y₁₂. Они действуют быстрее и более мощно, чем клопидогрель, но вызывают больше кровотечений. Тикагрелор является производным циклопентилтриазолопиримидинов.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ). Показано, что двойная блокада циклооксигеназы-1 с помощью АСК и рецепторов АДФ P2Y₁₂ клопидогрелем ассоциирована с значительным снижением риска ИМ. В отношении риска инсульта данные менее определенные. В исследовании PLATO были продемонстрированы на фоне терапии АСК преимущества ти-

кагрелола перед клопидогрелем в предупреждении тромбоземболий и смерти у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), однако, за счет увеличения частоты больших кровотечений, особенно при применении больших доз АСК [14].

В исследовании MATCH не было найдено ассоциации ДАТТ со снижением риска инсульта, но был увеличен риск опасных для жизни кровотечений. В исследованиях ESPRIT (АСК + дипиридамол) и PRoFESS было найдено 20% снижение общей смертности от всех сердечно-сосудистых событий.

Пациенты с ОКС и требующие стентирования, нуждаются в ДАТТ АСК и антагонистом P2Y₁₂ рецепторов ТЦ к АДФ [19].

Метаанализ доступных исследований показал, что терапия АСК снижала на 1,5% сосудистые события и на 20% количество инсультов и коронарных событий при незначимом статистически увеличении геморрагических инсультов. Более мощные ингибиторы P2Y₁₂, прасугрель и тикагрелор приводят к 20% снижению риска ОКС, но остается нерешенной проблемой существенное увеличение кровотечений по сравнению с клопидогрелем. Данные в отношении влияния прасугреля и тикагрелора при СН отсутствуют.

В популяциях высокого риска (сахарный диабет, старческий возраст, почечная недостаточность, перенесенный ранее ИМ, инсульт и тромбоз стента) количество ишемических осложнений остается очень высоким. Эти же группы характеризуются высоким риском кровотечений. Эти данные свидетельствуют, что ишемические осложнения опосредованы не только ТЦ и ДАТТ не блокирует эти пути. Для лечения таких больных применяется антикоагулянтная терапия.

Антагонисты рецепторов гликопротеида IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид). Гликопротеид IIb/IIIa – белок, появляющийся в мембране ТЦ при их активации, служит рецептором коллагена и фактора фон Виллебранда. Он обеспечивает адгезию и агрегацию. Блокада гликопротеида IIb/IIIa препятствует адгезии и агрегации ТЦ механизмом, отличающимся от действия АСК и тиенопиридинов. В настоящее время в клинической практике применяются три препарата: абциксимаб, тирофибан, эптифибатид.

Все три препарата обладают мощным антиагрегантным действием и применяются только парентерально, в основном, при ИМ, ОКС и коронарной ангиопластике в сочетании с гепарином и АСК.

Антикоагулянтные препараты. Нефракционированный гепарин. Гепарин активен против факторов внутреннего и общего механизмов свертывания (в частности, IXa, Ха и тромбина), является активатором антитромбина III, ускоряет взаимодействие антитромбина III с тромбином более чем в 1000 раз. Антитромбин III быстро (T_{1/2} <0,1 с) ингибирует факторы IXa, Ха и тромбин при концентрации гепарина в плазме 0,1 — 10 Ед/мл. При этом удлиняются активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (время свертывания плазмы при добавлении тромбина. Фактор Ха на поверхности ТЦ и тромбин, связанный с фибрином, не ингибируются гепарином и антитромбином III.

Гепарин начинает действовать быстро, что позволяет использовать его при венозных тромбозах и ТЭЛА. Длительность лечения обычно составляет 4—5

сут. Сразу назначают и непрямые антикоагулянты внутрь, которые к моменту отмены гепарина реализуют полноценный эффект. При тромбозах и эмболиях, рецидивирующих на фоне обычного лечения прямыми антикоагулянтами (например, при синдроме Труссо), проводят длительную гепаринотерапию. Гепарин применяют также: при нестабильной стенокардии и ИМ; при баллонной коронарной ангиопластике и установке стента; при операциях, требующих искусственного кровообращения; у некоторых больных с ДВС-синдромом.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ): эноксапарин, далтепарин, ардепарин, надропарин, ревипарин, тинзапарин. НМГ вводят подкожно 1—2 раза в сутки, они почти не влияют на показатели свертываемости крови и лабораторный контроль обычно не нужен. Показанием к применению НМГ стала профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА. Была показана их эффективность при венозных тромбозах, ТЭЛА и нестабильной стенокардии. Лечение НМГ реже осложняется гепариновой тромбоцитопенией, остеопорозом и кровоточивостью.

Гирудин и бивалирудин. Полипептид гирудин содержится в слюне пиявок (*Hirudo medicinalis*) и понижает свертывание крови посредством блокады активного центра тромбина. Действие не зависит от антитромбина III, и поэтому препарат может применяться у больных с его дефицитом. Лепирудин и дезирудин — аналоги гирудина, произведенные методами генной инженерии.

Бивалирудин (БВР). БВР — мощный, специфический, обратимый, прямой ингибитор тромбина, синтетическое производное гирудина, ингибирует свободный и связанный с фибрином тромбин и индуцируемую тромбином активацию, и агрегацию ТЦ. В отличие от гепарина БВР не требует кофактора — антитромбина, не вызывает синдрома «тромботическая тромбоцитопения» и не активирует ТЦ, что делает его идеальной альтернативой гепарину. В КИ продемонстрированы позитивные результаты применения БВР при стабильной и нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. БВР имеет меньше побочных эффектов по сравнению с гепарином. В метаанализе КИ БВР, включающих 14258 пациентов с ОКС на ДАТТ БВР, по сравнению с гепарином и ингибитором гликопротеина IIb/IIIa, в регистре PREMIER (Prospective Registry Evaluating Outcomes After Myocardial Infarctions: Events and Recovery) продемонстрировал более низкий риск смерти у пациентов со снижением функции левого желудочка <35%, отмечено снижение госпитальной смертности на 37% у пациентов с СН.

Производные кумарина (варфарин, фенпрокоуман, айценокуман и другие антагонисты витамина К). Антикоагулянты непрямого действия блокируют в печени синтез витамин К-зависимых факторам свертывания крови (II, V, VII, IX, X). В отличие от антикоагулянтов прямого действия, их эффект развивается медленно. В метаанализе проведенных КИ терапия варфарином на 64% снижала риск инсульта и на 26% общую смертность по сравнению с плацебо.

У пациентов с СН и ФП варфарин в дозе, обеспечивающий МНО на уровне 2,0-3,0, снижал риск инсульта на 65% [5]. ДАТТ не может конкурировать с

варфарином в этом плане. КИ ACTIVE-W, включавшее пациентов с ФП и ≥ 1 фактора риска инсульта, было преждевременно остановлено в связи с явным преимуществом терапии варфарином перед комбинацией АСК и клопидогреля без увеличения риска кровотечений [12].

В метаанализе 6 КИ терапии варфарином, проведенных с 2002 по 2012 годы, было установлено, что риск инсульта выше у пациентов женского пола пожилого и старческого возраста, которые ранее не принимали варфарин, с уже перенесенным инсультом или транзиторными ишемическими атаками, почечной недостаточностью, предшествующим приемом АСК, но даже в группе самого высокого риска (перенесенный ранее инсульт) годичный риск повторного инсульта был относительно низким (2,5% в год), что подтверждает роль ОАК (варфарина) как основного средства предупреждения кардиоэмболических осложнений у больных с ФП.

Однако прием варфарина имеет много ограничений: кровотечения, необходимость мониторинга МНО и дозы варфарина, взаимодействие с другими лекарствами, метаболизируемыми цитохромом P450, и зависимость от генетического полиморфизма CYP2C9 и VKORC148,49, диетические взаимодействия. Из этого следует, что только половина пациентов, нуждающихся в варфаринотерапии, получают его. ДАТТ АСК и клопидогрелем показана пациентам с ФП, которые не могут использовать варфарин.

Новые оральные антикоагулянты (НОАК). НОАК созданы для преодоления недостатков терапии варфарином. Прямые ингибиторы тромбина (гатраны), в частности, дабигатран, соединяются с тромбином и блокируют превращение фибриногена в фибрин и активацию V, VII, IX факторов и ТЦ.

НОАК, которые селективно блокируют тромбин (ДБГ) или фактор Ха (РРБ или аписабан) имеют ряд выгодных характеристик: хорошую переносимость, быстрое начало действия, минимальное взаимодействие с пищей и медикаментами, отсутствие необходимости мониторинга и титрования дозы, доказанную эффективность и низкую опасность кровотечений.

В метаанализе контролируемых КИ НОАК снижали смертность на 11% и 12%, системный эмболизм на 18% и 23%, интрацеребральные гемorragии на 21% и 54%. Годичный абсолютный риск смертности 2,4% и 2,8% для НОАК и 3,1% и 3,5% для варфарина.

Четыре новых КИ (РРБ, аписабана и эдоксабана) не включали пациентов, принимающих клопидогрель. Сочетание ДБГ с АСК и ДАТТ (АСК и клопидогрель) мало влияло на эффективность ДБГ, тогда как большие дозы ДБГ превосходили, а малые — не уступали варфарину в эффективности без увеличения риска кровотечений. Эти данные подтверждают сведения о том, что АТТ с НОАК не способствует большей эффективности, но повышают риск кровотечений. У пациентов с высоким риском кровотечений не следует применять АТТ в сочетании с НОАК. Применение аписабана в дозе 5 мг 2 раза в день, в КИ ARISTOTLE, проведенном у 18201 пациента с МА и ≥ 1 фактора риска инсульта, показало через 1,8 лет преимущество перед варфарином в снижении конечных точек, ишемии, кровотечений и смертности от всех

причин. Прием АСК не влиял на эффект апиксобана, хотя относительный риск инсульта снижался с 42% до 16% без увеличения кровотечений. Применение апиксобана в виде монотерапии, либо в сочетании с АСК было безопаснее варфарина.

Прямые антагонисты тромбина (гатраны). Дабигатран (ДБГ) – прямой ингибитор тромбина для пероральной терапии является альтернативой варфарину, так как имеет сходные показатели эффективности, но не требует мониторинга МНО. В США апробированный и разрешенный к применению его антидот – идаруцизумаб. В исследовании RE-LY ДБГ показал более высокую эффективность по сравнению с варфарином в предупреждении инсульта и системных эмболов и равный уровень риска больших кровотечений, не влияя на течение СН.

Блокаторы Ха фактора (апиксобан, РРБ, эдоксабан). Наиболее изучены ингибиторы Ха фактора апиксобан и РРБ. Созданы и находятся на разных стадиях клинического применения другие ингибиторы Ха фактора: эдоксабан, отамиксобан, дарексобан, бетриксабан и ТАК-442. Среди НОАК, ДБГ и апиксобан более эффективно предотвращает инсульты, чем варфарин, у пациентов с клапанной патологией. Дополнительным достоинством НОАК является отсутствие влияния пищи, других медикаментов и необходимости контролировать уровень коагуляции лабораторными исследованиями.

АПБ рекомендован Национальным Институтом Здоровья США для предотвращения инсультов и системных эмболов у людей с клапанной ФП и хотя бы одним из факторов риска (перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет и СН).

В исследовании ARISTOTLE АПБ лучше предупреждал развитие инсульта и системные эмболии у пациентов с ФП. При его приеме наблюдалось меньшее число больших кровотечений с меньшей смертностью, чем при приеме варфарина. В этом исследовании одна треть пациентов страдала СН или снижением фракции выброса левого желудочка. В исследовании APPRAISE-2 5 мг АПБ 2 раза в день, в дополнение к стандартной АТТ, не наблюдалось снижения ишемических эпизодов, но существенно повышался риск больших кровотечений у пациентов с ОКС и двумя дополнительными факторами риска повторного инсульта. Исследование было досрочно прекращено в связи с большим количеством кровотечений. В этом исследовании 28% пациентов страдали СН. Смертность в группе больных с СН, принимавших АПБ снижалась на 23% по сравнению с плацебо - 76%.

В исследовании ROCKET AF, в котором 60% пациентов имели СН, РРБ не был лучше варфарина в предупреждении инсультов, системных эмболов и в частоте кровотечений. Отмечалось меньшее количество внутримозговых и фатальных кровотечений.

В исследовании ATLAS ACS-TIMI 51 10% пациентов имели СН и в этой подгруппе было меньше осложнений, чем в группе плацебо.

Метаанализ 11 КИ эффективности и безопасности прямых антикоагулянтов (ДБГ, апиксобана, эдоксабана и РРБ) в предупреждении инсультов и венозного тромбоемболизма по сравнению с варфарином у лиц старше 75 лет, страдающих ФП, показал, что они

имеют, по крайней мере, одинаковую с варфарином эффективность, но различную степень безопасности. ДБГ в дозе 150 мг вызывал статистически незначимое увеличение желудочно-кишечных кровотечений, но значительно снижал число геморрагических инсультов. Апиксобан и эдоксабан снижали риск больших кровотечений, а РРБ не отличался по безопасности от варфарина [18].

Опубликованы данные исследования 44563 пациентов с ФП, которое показало отсутствие превосходства НОАК в снижении частоты инсультов и системных эмболов по сравнению с варфарином среди 21095 больных СН, но наличие такого превосходства у больных без СН [17].

В другом метаанализе «Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on european patients» [9], включавшем данные о 72963 больных также не обнаружено преимуществ НОАК, по сравнению с варфарином, в эффективности, но показано некоторое уменьшение тенденции к кровотечениям.

Методика применения АТТ при СН. Показания к применению АТТ у больных с СН:

- Фибрилляция предсердий (ФП)
- Тяжелая СН
- Тромбы левого желудочка после перенесенного ИМ
- Аневризма левого желудочка
- Острый коронарный синдром
- Перенесенные ранее тромбоземболические эпизоды

Оценка риска АТТ и опасности кровотечений. Шкалы риска CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Ежегодно от 2,3% до 6,8% пациентов, получающих антикоагулянты, испытывают кровотечения. Интенсивность антикоагулянтной терапии, в частности, комбинированная АТТ и антикоагулянтная терапия, артериальная гипертензия, предшествующая церебральная ишемия, пожилой возраст являются факторами, предрасполагающими к кровотечениям. Эти данные служат для профилактики кровотечений.

При выборе терапии следует оценить риск ишемических событий и кровотечений. Для оценки возможных ишемических событий Европейский консенсус рекомендует CHADS₂ индекс (cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke [doubled]) score). При его величине более 2 необходимы оральные антикоагулянты. При индексе от 0 до 1 преимущество за назначением двойной АТТ.

Новая схема CHA₂DS₂-VASc (табл. 1) учитывает больше факторов риска и лучше учитывает риск инсульта в популяции [4]. По этой схеме оральные антикоагулянты назначаются при CHA₂DS₂-VASc ≥2. При CHA₂DS₂-VASc – 1 назначается АСК, а при CHA₂DS₂-VASc – 0 антикоагулянты не назначаются вовсе.

HAS-BLED шкала включает в себя оценку риска кровотечений [16], (табл. 1).

При числе факторов риска ≥3, что свидетельствует о высоком риске кровотечений, следует особо тщательно взвешивать соотношение польза/вред при назначении АТТ. Этот индекс хорошо прогнозирует вероятность кровотечений у пациентов на тройной терапии.

Вероятность инсульта (CHA₂DS₂-VASc)¹⁴ и риск кровотечений (HAS-BLED)¹⁵ у пациентов с МА и СН

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Баллы	HAS-BLED	Баллы
Сердечная недостаточность	1	Гипертония (систолическое артериальное давление >160 мм рт ст)	1
Гипертония	1	Нарушение функций печени или почек (1 балл каждое)	1-2
Возраст ≥75	2	Инсульт	1
Диабет	1	Предрасположение/предшествующие кровотечения	1
Инсульт/ТИА/ТЭ	2	Лабильное МНО (при терапии варфарином)	1
Болезни сосудов (перенесенный ИМ, инсульт, болезни периферических сосудов или бляшки в артериях)	1	Пожилые люди (например, возраст >65 лет)	1
Возраст 65 - 74 лет	1	Алкоголизм или наркомания (1 балл каждое)	1-2
Женский пол	1		
Максимальный балл	9	Максимальный балл	9

CHADS2 и HAS-BLED шкалы риска могут быть полезны для индивидуализации и выбора АТТ у больных СН и ФП [15].

Основные принципы АТТ у больных с СН и ФП, основанные на доказательной медицине

1) Тройная терапия не должна применяться у пациентов с низким риском инсульта CHA₂DS₂-VASc, равном 0 или 1.

2) Терапия варфарином превосходит по эффективности ДАТТ, несмотря на больший риск кровотечений, но важно согласие пациента на соблюдение правил применения варфарина. Пациенты, менее 65% времени находящиеся в оптимальной зоне МНО, не имеют преимуществ по отношению к получающим ДАТТ.

АТТ у больных СН с синусовым ритмом. Выполнено большое количество рандомизированных КИ АТТ и АКТ у больных с синусовым ритмом. Установлено, что варфарин больше снижает количество инсультов, чем АСК, но при этом повышает количество геморрагий. Авторы метаанализов сделали вывод о целесообразности применения АСК у пациентов с высоким риском кровотечений и варфарина с большим числом факторов риска инсультов. Применение АТТ для профилактики инсультов у пациентов с неишемической этиологией требует дальнейших исследований.

Заключение. СН у больных с ФП повышает риск тромбоэмболий, что менее очевидно у больных с СН и синусовым ритмом. АТТ показана всем больным с ФП и СН. В выборе АТТ следует ориентироваться на принципы, описанные выше, и индексы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Лечение больных с СН АТТ связано с наличием у них атеросклеротического поражения сосудов. АТТ эффективна при многих формах болезни сердца, включая пациентов с СН и ФП, но целесообразность антикоагулянтной или АТТ не была доказана у пациентов с синусовым ритмом, хотя показано, что СН сопровождается активацией ТЦ и гиперкоагуляцией и есть доказательства, что терапия варфарином снижает частоту инсультов у пациентов с СН. Риск кровотечений превышает антитромботический эффект у пациентов с синусовым ритмом. Результаты контролируемых исследований не позволяют рекомендовать антикоагулянтную терапию всем пациентам с СН, но рекомендуют ее лицам в группе высокого риска, в частности, при ФП, с ранее перенесенными тромбоэмболическими эпизодами, значительным снижением фракции выброса левого желудочка, при внутрисердечных тромбозах и аневризмой.

Также нет доказательств, позволяющих назначать АТТ для снижения риска инсульта и тромбоэмболий у пациентов с синусовым ритмом. Более того АСК ассоциирована с более частой госпитализацией больных с СН. Имеются слабые доказательства снижения смертности при применении варфарина по сравнению с АСК.

Литература

1. Горбась І.М., Воронков Л.Г. Епідеміологічні аспекти хронічної серцевої недостатності у дорослого населення України // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 8–12.
2. Передерий В.Г., Безюк Н.Н. Сердечная недостаточность: как улучшить качество лечения? // Здоров'я України. – 2015. – № 74. – URL: <http://health-ua.com/article/19069-serdechnaya-nedostatochnost-kak-uluchshit-kachestvo-lecheniya>
3. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / Европейское Общество Кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 7–81.
4. Barnes G.D., Gu X., Haymart B., Kline-Rogers E., Almany S., Kozlowski J., et al. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI (2) experience // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 134. – P. 294–299.
5. Cleland J.G., Findlay I., Jafri S., et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure // *Am. Heart. J.* – 2004. – Vol. 148 (1). – P. 157–164.
6. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Raber L., Feres F., et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 1025–1034.
7. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74 (3). – P. 236–241.
8. Gladstone D.J., Bui E., Fang J., Laupacis A., Lindsay M.P., Tu J.V. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 235–240.
9. Gómez-Outes A.A., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients // *Br J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 82, Is. 3. – P. 633–644.
10. Gurbel P.A., Tantry U.S. Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Heart Failure Current Status and Future Perspectives // *JCHF.* – 2014. – 2 (1). – С. 1–14.

11. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., Sibbing D., Ten Berg J., Grove E.L., et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of anti-thrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. – *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (19). – P. 1455–1462.
12. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsboll N., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation // *Arch Intern Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1433–1441.
13. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 6A-13A.
14. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P., Cornel J.H., Horrow J., Husted S., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. – *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. d3527.
15. Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 860–865.
16. Roldan V., Marin F., Manzano-Fernandez S., Gallego P., Vilchez J.A., Valdes M., et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 2199–2204.
17. Savarese G., Giugliano R.P., Rosano G.M., McMurray J., Magnani G., Filippatos G., et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4 (11). – P. 870–880.
18. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., Davies J.G., Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132 (3). – P. 194–204.
19. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, Iss. 3. – P. 213–260.
20. Van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., Austin P.C., Mant J., Hobbs F.D., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 1410–1416.
21. Zannad F., Stough W.G., Regnault V., Gheorghiadu M., Deliargyris E., Gibson C.M. et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 67. – P. 1772–1782.

ENGLISH VERSION: ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS (DEATH, ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE*

N.D. Gerasimenko, M.S. Rasin

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Chronic heart failure is one of the main clinical challenges of modern medicine. The present paper discusses the features of antithrombotic therapy in prevention of cardiovascular events (death, acute myocardial infarction, stroke) in patients with chronic heart failure. It has been specified, which anticoagulants or antiplatelet agents have advantages taking into account the features of the functioning of organs and systems in patients with heart failure. Antithrombotic therapy is indicated for all patients with atrial fibrillation and heart failure. The feasibility of anticoagulant or antithrombotic therapy has not been proven in patients with sinus rhythm, since the risk of bleeding exceeds the antithrombotic effect in patients of this group. The results of controlled trials recommend anticoagulant therapy for patients with heart failure who are at high risk, particularly in atrial fibrillation, with previous thromboembolic episodes, a significant reduction in the left ventricular ejection fraction, intracardiac thrombosis and in patients with aneurysm. There is also no evidence to prescribe antithrombotic therapy for reducing the risk of stroke and thromboembolism in patients with heart failure and sinus rhythm. The choice of antithrombotic therapy should be guided by the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLAD indices.

Key words: antithrombotic therapy, prevention of vascular events, chronic heart failure

Introduction

Chronic heart failure (HF) is one of the main clinical problems of modern medicine, affecting 1-2% of the adult population and 6-10% of people above the age of 65 [13]. In Ukraine, the prevalence of HF among the adult population is 1.7% [1]. HF causes 5% of all hospitalizations, including geriatric ones. Mortality among hospitalized patients with heart failure is 4% per month, 18% per 6 months, 30% per year and 40% per 3 years.

Based on world statistics, it can be assumed that in Ukraine there are approximately 480-560 thousands of patients with HF [2].

After atrial fibrillation (AF), which is responsible for 15% of strokes, HF is the next most common cause (9%) of all strokes.

Cardioembolic strokes, myocardial infarction (MI), sudden death and venous thromboembolism occupy up to 30% in the structure of fatal and nonfatal complications in patients with HF and cause high rates of mortality and hospitalization [21]. In this context, antithrombotic therapy (ATT) is very promising [10].

Of particular importance is ATT in AF, which is the most frequent arrhythmia that occurs at a frequency of 1%-2% in the general population: 0.5% in individuals aged 40-50 years and 5%-15% in people above the age of 80 [7]. Stroke is the most common complication of AF. In the Framingham study, the risk of stroke in AF was by 5 times higher than in individuals with sinus rhythm and increased up to 1.5% at the age of 50-59 years and up to 23.5% at the age 80-89 years. 70-80% of persons with AF have indications for treatment with oral anticoagulants (OAC), 20-30% of them suffer from coronary heart disease. In patients with AF, warfarin and antiplatelet agents reduce the risk of stroke by approximately 65% and 20%, respectively.

Epidemiological studies indicate that 29% of patients with HF do not receive ATT, 31% receive only ineffective ATT and 39% receive warfarin, of which only 10% maintain INR within the therapeutic interval [8].

Reassessing the risk of bleeding is a barrier for prescribing ATT by therapists. The risk of bleeding increases

with age, but the protective effect of ATT exceeds it in all age groups [20].

In recent years, many new antithrombotic drugs have appeared which have successfully undergone randomized clinical trials (CTs) and have shown high efficacy and sufficient safety. These drugs, as well as the tactics of using ATT, have been subject to serious changes, reflected in the new recommendations of the European and American associations of cardiologists and cardiac surgeons [3, 6, 11], which are still not well known to a wide range of Ukrainian therapists. However, there is still insufficient data on DAPT in patients with HF [19].

Points of application and classification of antiplatelet drugs.

Antiplatelet agents include:

- inhibitors of cyclooxygenase 1, primarily aspirin (acetylsalicylic acid (ASA)) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs, which prevents the formation of TxA₂ and induced platelet aggregation;
- R2Y₁₂ platelet receptors blockers: ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, cangrelor; ticagrelor;
- inhibitors of the activation of glycoprotein IIb/IIIa platelet receptors: absciximab, eptifibatide, tirofiban and vorapaxar, inhibiting protease-activating receptor-1.

Anticoagulant strategies include:

- warfarin and other coumarin derivatives that act by blocking the synthesis of vitamin K in the liver.
- indirect thrombin inhibitors: heparin, its low molecular weight fragments requiring a cofactor – antithrombin III;
- direct thrombin inhibitors: hirudin, bivalirudin and dabigatran,
- Xa factor inhibitors: apicosan, edoxaban, rivaroxaban; Dabigatran (DBG), apixaban, edoxaban, and rivaroxaban (RRB) are referred to as “new anticoagulants” (NAC), often considered in meta-analyses together.

Antithrombotic therapy (ATT). Despite the frequent prescription to patients with HF, ACC does not effectively prevent thrombosis in HF.

In the WASH clinical trial, it was shown that at a dose of 300 mg, ACC did not reduce the mortality of patients

* To cite this English version: N.D. Gerasimenko, M.S. Rasin. Antithrombotic therapy in prevention of cardiovascular events // Problemy ekologii ta medycyny. - 2017. - Vol 21, № 5-6. - P. 29-33.

with HF as compared with placebo, increasing the incidence of bleeding from 5% to 13%. In the V-HeFT I and V-HeFT II clinical trials, ACC did not reduce the frequency of thromboembolic events (TEE) in patients with HF. In contrast, in the retrospective study CI SAVE, there was a significant effect of ACC in preventing TEE – reduction by 56%, and in the SOLVD clinical trial, by 23% in men and 53% in women, as well as reduction of sudden death by 24%. ACC can contribute to the development of decompensation of heart failure. This is indicated by the clinical trial, which showed a higher incidence of hospitalization of patients treated with aspirin than with warfarin. This is because ACC inhibits the synthesis of vasodilating prostaglandins and increases endothelin-dependent vasoconstriction. This explains the high mortality of patients receiving combined therapy with large doses of ACC and angiotensin-converting enzyme inhibitors, as observed in the WASH, WATCH, SOLVD, and CONSENSUS II clinical trials.

P2Y₁₂ platelet receptor inhibitors of thienopyridine nature (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelol). Among P2Y₁₂ receptor blockers, clopidogrel is the most studied. It is related to thienopyridine group, whose metabolites, formed in the liver involving cytochrome P450, irreversibly block P2Y₁₂ receptors. Ticlopidine and prasugrel reversibly block P2Y₁₂. They act faster and stronger than clopidogrel, but cause more bleeding. Ticagrelor is a derivative of cyclopentyl triazolo-pyrimidines.

Double antiplatelet therapy (DAPT). It has been shown that the double blockade of cyclooxygenase-1 with ACC and P2Y₁₂ ADP receptors with clopidogrel is associated with a significant reduction in the risk of AF. With regard to the risk of stroke, the data is less certain. The PLATO trial demonstrates the advantages of ticagrelor over clopidogrel in preventing thromboembolism and death in patients with acute coronary syndrome (ACS), but at the expense increased frequency of major bleeding, especially with the use of large doses of ACC [14].

The MATCH study found no association of DAPT with a reduced risk of stroke, but there was an increase in the risk of life-threatening hemorrhages. In the ESPRIT and PRoFESS studies (ACC + dipyridamole), a 20% reduction in total mortality from all cardiovascular events was found.

Patients with ACS requiring stenting need DAPT with ACC and antagonists of P2Y₁₂ TC receptors to ADP [19].

A meta-analysis of available studies showed that ACC therapy reduced the vascular events by 1.5% and the number of strokes and coronary events by 20% with an insignificant statistically increased rate of hemorrhagic stroke. Stronger inhibitors of P2Y₁₂, prasugrel and ticagrelor, lead to a 20% reduction in the risk of ACS, but there remains an unresolved problem of a significant increase in bleeding as compared to clopidogrel. Data on the effect of prasugrel and ticagrelor in HF is not available.

In high-risk populations (diabetes mellitus, senile age, renal failure, previous MI, stroke and stent thrombosis), the number of ischemic complications remains very high. The same groups are characterized by a high risk of bleeding. These data indicate that ischemic complications are mediated not only by TC, and DAPT does not block these pathways. Anticoagulant therapy is used for treatment of such patients.

Antagonists of glycoprotein IIb/IIIa receptors (abciximab, tirofiban, eptifibatide). Glycoprotein IIb/IIIa is a protein appearing in the membrane of TC when acti-

vated, which serves as a receptor of collagen and von Willebrand factor. It provides adhesion and aggregation. The blockade of IIb/IIIa glycoprotein prevents adhesion and aggregation of TC by a mechanism that is different from that of ACC and thienopyridines. Currently, three medications are used in clinical practice: abciximab, tirofiban, eptifibatid.

All three medications have a strong antiplatelet effect and are applied only parenterally, mainly in MI, ACS and coronary angioplasty in combination with heparin and ACC.

Anticoagulants. Unfractionated heparin. Heparin is active against factors of internal and general coagulation mechanisms (in particular, IXa, Xa and thrombin); it is an activator of antithrombin III, accelerating the interaction of antithrombin III with thrombin by more than 1000 times. Antithrombin III rapidly (T_{1/2}<0.1 s) inhibits IXa, Xa and thrombin factors at the plasma heparin from of 0.1 to 10 U/ml. The activated partial thrombin time (APTT) and thrombin time (plasma clotting time with addition of thrombin) are prolonged. The Xa factor on the TC surface and thrombin, bound to fibrin, are not inhibited by heparin and antithrombin III.

Heparin begins to act quickly, which allows doctors to use it in venous thrombosis and PE. The duration of treatment is usually 4-5 days. Indirect anticoagulants per os are simultaneously prescribed, since they provide a valid effect by the time of heparin withdrawal. In thrombosis and embolism, recurring against the background of conventional treatment with indirect anticoagulants (for example, in Trousseau's syndrome), a prolonged heparin therapy is conducted. Heparin is also used: in unstable angina and MI; in balloon coronary angioplasty and stent placement; in operations requiring artificial circulation; in some patients with DIC syndrome.

Low molecular weight heparins (LMWH): enoxaparin, dalteparin, ardeparin, supraparin, reviparin, tinzaparin. LMWH is administered subcutaneously 1-2 times a day, they have almost no effect on blood coagulability and laboratory control is usually not needed. Indication for the use of LMWH is the prevention of venous thrombosis and PE. Their effectiveness in venous thrombosis, PE and unstable angina was demonstrated. Treatment with LMWH is less frequently complicated by heparin thrombocytopenia, osteoporosis and bleeding.

Hirudin and bivalirudin. The hirudin polypeptide is found in the saliva of leeches (*Hirudo medicinalis*). It lowers blood clotting by blocking the active center of thrombin. The effect of hirudin does not depend on antithrombin III, and therefore the medication can be used in patients with its deficiency. Lepirudin and desirudin are analogs of hirudin, produced by genetic engineering methods.

Bivalirudin (BVR). BVR is a strong, specific, reversible, direct thrombin inhibitor, a synthetic derivative of hirudin, which inhibits free and fibrin bound thrombin, and thrombin-induced activation, and TC aggregation. Unlike heparin, BVR does not require cofactor – antithrombin; it does not cause thrombotic thrombocytopenia syndrome and does not activate TC, which makes it an ideal alternative to heparin. Clinical trial demonstrated positive results of BVR use in stable and unstable angina pectoris, myocardial infarction with and without elevation of the ST segment. BVR has fewer side effects than heparin. The meta-analysis of BVR CT, including 14258 patients with ACS receiving BVR DAPT, in comparison with heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, the PREMIER register (Prospective Registry Evaluating Outcomes After Myo-

cardial Infarctions: Events and Recovery) demonstrated a lower risk of death in patients with decreased left ventricular function <35%, a reduction in hospital mortality by 37% in patients with heart failure.

Coumarin derivatives (warfarin phenprocoumon, aicenokuman and other vitamin K antagonists). Anticoagulants of indirect action block the synthesis of vitamin K-dependent factors of blood coagulation (II, V, VII, IX, X) in the liver. Unlike anticoagulants of direct action, their effect develops slowly. In the meta-analysis of CTs, warfarin therapy reduced the risk of stroke by 64% and overall mortality by 26% compared with placebo.

In patients with HF and AF, warfarin in a dose providing INR at 2.0-3.0 reduced the risk of stroke by 65% [5]. DAPT cannot compete with warfarin in this regard. The ACTIVE-W clinical trial, which included patients with AF and ≥ 1 risk factor for stroke, was withdrawn ahead of schedule due to the obvious advantage of warfarin therapy as compared with combination of ACC and clopidogrel without increasing the risk of bleeding [12].

In the meta-analysis of 6 clinical trials on warfarin therapy, conducted from 2002 to 2012, it was found that the risk of stroke is higher in elderly and senile women who have not previously taken warfarin, with stroke or transient ischemic attacks already present, with renal insufficiency prior to administering ACC, but even in the group at the highest risk (previous stroke), the annual risk of recurrent stroke was relatively low (2.5% per year), which confirms the role of OAC (warfarin) as the main means for preventing cardioembolic complications in patients with atrial fibrillation.

However, taking warfarin has many limitations: bleeding, the need to monitor INR and the dose of warfarin, interaction with other drugs metabolized by cytochrome P450, dependence on genetic polymorphism CYP2C9 and VKORC148,49, dietary interactions. This implies that only half of patients who need warfarin therapy receive it. DAPT ACC and clopidogrel is indicated in patients with AF who cannot use warfarin.

New oral anticoagulants (NOAC). NOAC are designed to overcome the disadvantages of warfarin therapy. Direct thrombin inhibitors (gatrans), in particular dabigatran, combine with thrombin and block the conversion of fibrinogen to fibrin and the activation of V, VII, IX factors and TC.

NOAC, which selectively block thrombin (DBG) or Xa factor (PPB or apixaban), have a number of beneficial characteristics: good tolerability, rapid onset of action, minimal interaction with food and medicines, no need for monitoring and dose titration, proven efficacy and low risk of bleeding.

In the meta-analysis of controlled CTs, NOAC reduced mortality by 11% and 12%, systemic embolism by 18% and 23%, intracerebral hemorrhages by 21% and 54%. The annual absolute mortality risk was 2.4% and 2.8% for NOAC, and 3.1% and 3.5% for warfarin.

Four new CTs (RRB, apixaban and edoxaban) did not include patients taking clopidogrel. The combination of DBG with ACC and DAPT (ACC and clopidogrel) had little effect on the efficacy of DBG, while more DBG doses exceeded, and small ones were highly competitive with warfarin in efficacy without increasing the risk of bleeding. This data supports the evidence that ATT with NOAC does not contribute to greater efficacy, but increases the risk of bleeding. Patients with a high risk of bleeding should not use ATT in combination with NOAC. The use of apixaban at a dose of 5 mg 2 times a day, in ARIS-

TOTLE CT, conducted in 18201 patients with AF and ≥ 1 risk factor for stroke, showed a 1.8-year advantage over warfarin in reducing endpoints, ischemia, bleeding and mortality from all causes. Administering ACC did not influence the effect of apixaban, although the relative risk of stroke decreased from 42% to 16% without increasing bleeding. The use of apixaban in the form of monotherapy, or in combination with ASA, was safer than warfarin.

Direct thrombin antagonists (gatrans). Dabigatran (DBG) is a direct thrombin inhibitor for oral therapy. It is an alternative to warfarin, since it has similar efficacy indices but does not require monitoring of INR. In the United States, the approved and authorized antidote is idarucizumab. In the RE-LY study, DBG showed a higher efficacy compared with warfarin in preventing stroke and systemic emboli and an equal risk of major bleeding without affecting the course of heart failure.

Blockers of Xa factor (apixaban, RRB, edoxaban). Apixaban and RRB are the most studied inhibitors of Xa factor. Other inhibitors of Xa factor have been developed and applied in various stages of clinical use: edoxaban, otamixaban, darexaban, betrixaban and TAK-442. Among NOAC, apixaban DBG more effectively prevent strokes than warfarin in patients with non-valvular pathology. An additional advantage of NOAC is no effect of food and other medicines and no need to control the coagulation level by laboratory tests.

APB is recommended by the US National Institute of Health for prevention of stroke and systemic embolism in people with non-valvular AF and at least one of the risk factors (sustained stroke, transient ischemic attack, age of 75 years or above, diabetes and heart failure).

In the ARISTOTLE study, APB better prevented stroke development and systemic embolism in patients with AF. Administering APB demonstrated a less number of major bleeding with less mortality than with warfarin. In this study, one third of patients suffered from heart failure or reduction in left ventricular ejection fraction. In the AP-PRAISE-2 study – 5 mg APB 2 times a day, in addition to the standard ATT, – there was no reduction of ischemic episodes, but the risk of major bleeding significantly increased in patients with acute coronary syndrome and two additional risk factors of recurrent stroke. The study was withdrawn ahead of schedule due to a large amount of hemorrhages. In this study, 28% of patients suffered from heart failure. Mortality in patients with heart failure, treated with APB, was reduced by 23% as compared with 76 placebo.

In the ROCKET AF study, wherein 60% of patients had HF, RRB was no better than warfarin in preventing stroke, systemic embolism and hemorrhage frequency. Fewer cases of intracranial and fatal bleeding were observed.

In the ATLAS ACS-TIMI 51 study, 10% patients had HF and in this subgroup there were fewer complications than in the placebo group.

Meta-analysis of efficacy and safety in direct anticoagulants 11 clinical trials (DBG, apixaban, edoxaban and RRB) in the prevention of stroke and venous thromboembolism as compared with warfarin in patients above the age of 75 years, suffering from AF, showed that they have at least equal to warfarin effectiveness but varying degrees of safety. DBG 150 mg caused a statistically significant increase in gastrointestinal bleeding, but significantly reduced the number of hemorrhagic strokes. Apixaban and edoxaban reduced the risk of major bleed-

ing, and RRB did not differ from warfarin in terms of safety [18].

Research data on 44563 patients with AF have been published, which showed the absence of NOAC superiority in reducing the incidence of stroke and systemic embolism as compared to warfarin in 21095 patients with heart failure but having such superiority in patients without heart failure [17].

In another meta-analysis ("Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients") [9], which included data on 72.963 patients, no advantages of NOAC were detected, as compared to warfarin in terms of efficacy, but a reduced tendency to bleeding was observed.

Method for using ATT in HF. Indications for using ATT in patients with heart failure:

- Atrial fibrillation (AF)
- Severe HF
- Thrombi of the left ventricle after sustained myocardial infarction
- Left ventricular aneurysm
- Acute coronary syndrome
- Previously sustained embolic episodes

ATT risk assessment and bleeding hazard. CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED hazard ratings. Every year, from 2.3% to 6.8% of patients receiving anticoagulants suffer from bleeding. The intensity of anticoagulation, in particular, the combination ATT and anticoagulant therapy, hypertension, previous cerebral ischemia, advanced age are the factors that predispose to bleeding. This data is used for prevention of bleeding.

When choosing a therapy, one should assess the risk of ischemic events and bleeding. To evaluate the possible ischemic events, European Consensus recommends CHADS₂ index (cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke [doubled]) score). When its value is more than 2, oral anticoagulants are needed. If the index is from 0 to 1, double ATT is preferred.

The new scheme CHA₂DS₂-VASc (Table 1) takes into account more risk factors and risk of stroke in the population [4]. Under this scheme, oral anticoagulants are prescribed at CHA₂DS₂-VASc \geq 2. When CHA₂DS₂-VASc is 1, ACC is prescribed, and at CHA₂DS₂-VASc = 0, anticoagulants are not prescribed at all.

HAS-BLED scale includes evaluating the risk of bleeding [16] (Table 1).

If the number of risk factors is \geq 3, indicating a high risk of bleeding, one should very carefully weigh the benefit / harm ratio in the prescription of ATT. This index effectively predicts the chance of bleeding in patients receiving the triple therapy.

CHADS₂ and HAS-BLED risk scores may be useful for personalization and selection of ATT for patients with HF and AF [15].

The basic principles of ATT in patients with HF and AF, based on evidence-based medicine

1) Triple therapy should not be used in patients with low risk of stroke, CHA₂DS₂-VASc 0 or 1.

2) Warfarin therapy exceeds DAPT, despite the greater risk of bleeding, but it is important to obtain patient's consent to follow the rules of warfarin administering. Patients being less than 65% of time in the optimal INR zone, have advantages with respect to those receiving DAPT.

ATT in HF patients with sinus rhythm. A large number of randomized clinical trials with ATT and ACT have been conducted in patients with sinus rhythm. It has been found that warfarin reduces stroke more than ACC, but increases the number of hemorrhages. The authors of meta-analyses concluded the feasibility of ACC in patients at high risk of bleeding, and warfarin with a large number of risk factors for stroke. The use of ATT for prevention of stroke in patients with non-ischemic etiology requires further research.

Conclusion. HF in patients with atrial fibrillation increases the risk of venous thromboembolism, which is less evident in patients with heart failure and sinus rhythm. ATT is indicated to all patients with atrial fibrillation and heart failure. In choosing the ATT, one should be guided by the principles described above, and CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED indexes. ATT of patients with heart failure is associated with the presence of atherosclerotic vascular lesions. ATT is effective in many forms of heart disease, including patients with HF and AF, but the feasibility of anticoagulant or ATT was not proven in patients with sinus rhythm, although it is shown that heart failure is accompanied by TC activation and hypercoagulation, and there is evidence that warfarin therapy reduces the incidence of stroke in patients with HF. The risk of bleeding exceeds the antithrombotic effect in patients with sinus rhythm. The results of controlled studies do not allow us to recommend anticoagulant therapy for all patients with heart failure, but recommend it to persons at high risk, particularly in AF, with previously sustained thromboembolic episodes, a significant decrease in left ventricular ejection fraction, in intracardiac thromboses and the aneurysm. There is also no evidence to prescribed ATT to lower the risk of stroke and thromboembolism in patients with sinus rhythm. Moreover, ACC is associated with more frequent hospitalization of patients with HF. There is a weak evidence of the reduction in mortality with warfarin application as compared to ACC.

Reference

1. Gorbas' IM, Voronkov LG. Epidemiologichni aspekti hronichnoi sercevoi nedostatnosti u doroslogo naselennya Ukraini. Ukrain's'kij kardiologichnij zhurnal. 2008;4:8-12.
2. Perederij VG, Bezyuk NN. Serdechnaya nedostatochnost': kak uluchshit' kachestvo lecheniya? Zdorov'ya Ukraini. 2015 Mart 27;74. – URL: <http://health-ua.com/article/19069-serdechnaya-nedostatochnost-kak-uluchshit-kachestvo-lecheniya>
3. Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroj i hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti 2016. Evropejskoe Obshestvo Kardiologov (ESC). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2017;1(141):7-81.
4. Barnes G.D., Gu X., Haymart B., Kline-Rogers E., Almany S., Kozlowski J., et al. The predictive ability of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI (2) experience // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 134. – P. 294–299.
5. Cleland J.G., Findlay I., Jafri S., et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148 (1). – P. 157–164.
6. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Raber L., Feres F., et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 1025–1034.
7. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74 (3). – P. 236–241.

8. Gladstone D.J., Bui E., Fang J., Laupacis A., Lindsay M.P., Tu J.V. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 235–240.
9. Gómez-Outes A.A., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients // *Br J Clin Pharmacol*. – 2016. – Vol. 82, Is. 3. – P. 633–644.
10. Gurbel P.A., Tantry U.S. Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Heart Failure: Current Status and Future Perspectives // *JCHF*. – 2014. – 2 (1). – C. 1–14.
11. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., Sibbing D., Ten Berg J., Grove E.L., et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. – *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38 (19). – P. 1455–1462.
12. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsboll N., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation // *Arch Intern Med*. – 2010. – Vol. 170. – P. 1433–1441.
13. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study // *J Am Coll Cardiol*. – 1993. – Vol. 22. – P. 6A–13A.
14. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P., Cornel J.H., Horrow J., Husted S., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. – *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. d3527.
15. Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 860–865.
16. Roldan V., Marin F., Manzano-Fernandez S., Gallego P., Vilchez J.A., Valdes M., et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62. – P. 2199–2204.
17. Savarese G., Giugliano R.P., Rosano G.M., McMurray J., Magnani G., Filippatos G., et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis // *JACC Heart Fail*. – 2016. – Vol. 4 (11). – P. 870–880.
18. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., Davies J.G., Mollokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132 (3). – P. 194–204.
19. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, Is. 3. – P. 213–260.
20. Van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., Austin P.C., Mant J., Hobbs F.D., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 1410–1416.
21. Zannad F., Stough W.G., Regnault V., Gheorghide M., Deliargyris E., Gibson C.M. et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 67. – P. 1772–1782.

Матеріал надійшов до редакції 05.12.2017