

Jaunas rekomendācijas un iespējas kardioemboliska insulta profilaksē pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju

Kaspars Kupics,

internists, kardioloģijas rezidents, P. Stradiņa KUS Latvijas
Kardioloģijas centrs, LU Medicīnas fakultāte

Gustavs Latkovskis,

Dr. med., asoc. profesors, kardiologs, P. Stradiņa KUS Latvijas
Kardioloģijas centrs, LU MF Internās medicīnas katedra, LU Latvijas
Kardioloģijas zinātniskais institūts

Īsumā

Priekškambaru fibrilācijai un undulācijai bieži novēro tādu komplikāciju kā insults, fiziski un psiholoģiski smagu slimību gan pašam pacientam, gan viņa radniekiem, gan arī visai sabiedrībai. Trombembolijas profilakse šiem pacientiem ir viens no būtiskākajiem ārstēšanas stūrakmeņiem. Pašreiz pasaulē visiem priekškambaru fibrilācijas un undulācijas pacientiem ir jānosaka potenciālais trombembolijas risks, izmantojot CHA₂DS₂-VASc skalu, un asiņošanas risks pēc HAS-BLED skalas. Pacientiem ar palielinātu trombembolisku notikumu risku (CHA₂DS₂-VASc ≥ 1) obligāti jāsaņem perorālie antikoagulanti. Antiagreganti šim nolūkam ir mazefektīvi, un to lietošana ir pieļaujama tikai retos gadījumos. Tikai tiešām zema trombembolijas riska pacientiem vienīgajiem nav jālieto perorālie antikoagulanti.

Priekškambaru fibrilācija ir visbiežākā aritmija, un tā novērojama 1% cilvēku vispārējā populācijā. Pēc 55 gadu vecuma turpmākās dzīves laikā tā var attīstīties līdz pat 25% cilvēku. Gandrīz katram desmitajam pacientam pēc 80 gadu vecuma sastopama priekškambaru fibrilācija. Amerikas Savienotajās Valstīs priekškambaru fibrilācija ir apmēram 2 miljoniem un Eiropā līdz pat 4 miljoniem cilvēku. [1.]

Pati bīstamākā un dramatiskākā priekškambaru fibrilācijas komplikācija ir trombembolisks cerebrāls insults un ar to saistītā invalidāte. Priekškambaru fibrilācija izraisa gandrīz ceturto daļu visu insultu, un šīs aritmijas izraisītie insulti klīniski noris daudz smagāk. Priekškambaru fibrilācija ir neatkarīgs išēmiska insulta riska faktors un līdz pat 5 reizēm palielina tā risku. [1.]

Visbīstamākās priekškambaru fibrilācijas ir tieši asimptomātiskās. Simptomātisku priekškambaru fibrilāciju un ar to saistīto trombembolijas risku var sākt laikus ārstēt un tādējādi novērst insulta katastrofu, bet diemžēl pati aritmija var būt arī asimptomātiska un noritēt subklīniski. Interesanti, ka 25% pacientu ar išēmisku insultu etioloģisko iemeslu nevar atrast [2.], iespējams, daļai šo pacientu ir bijušas paroksismālas asimptomātiskas priekškambaru fibrilācijas epizodes. Apmēram 13% cilvēku pēc 65 gadu vecuma ir palielināts trombemboliska insulta risks saistībā ar subklīnisku, asimptomātisku priekškambaru fibrilāciju. [2.] Izrādās, ka 5% pacientu ar sinusa ritmu un notikušu insultu, transītvu išēmisku lēkmi vai sistēmas trombemboliju un neesošu miegartēriju stenozi tomēr atrod kreisā priekškambara austiņā trombus. [3.]

Jaunākās 2012. gada augusta Eiropas vadlīnijas iesaka, lai laikus atklātu priekškambaru fibrilāciju, veikt tās skrīningu pacientiem pēc 65 gadu vecuma, izmantojot pulsa skaitīšanu, un, ja ir neritmisks pulss, veikt elektrokardiogrammas pierakstu. [4.]

Jāpiebilst, ka **trombemboliska insulta risks neatšķiras pacientiem ar paroksismālas un persistējošas vai pastāvīgas priekškambaru fibrilācijas formām.** Arī priekškambaru undulācijai trombemboliska insulta risks ir tāds pats kā priekškambaru fibrilācijai. [5.] Lielākoties visām priekškambaru tahiaritmijām ir palielināts trombemboliska insulta risks. Nav īsti zināma priekškambaru tahikardijas frekvence, kas palielina trombu rašanās risku priekškambaros, bet literatūrā aprakstīts, ka priekškambaru frekvence, lielāka par 190 reizēm minūtē, jau varētu būt saistīta ar palielinātu minēto risku. [2.]

ASSERT (*Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial*) pētījumā tika iekļauts 2451 pacients vecumā pēc 65 gadiem ar implan-

tētu elektrokardiostimulatoru un 129 pacienti ar implantētu kardioverteru-defibrilatoru. Abas ierīces tika ieprogrammētas tā, ka tās reģistrē priekškambaru tahikardijas, kuru frekvence sasniedz 190 reizes minūtē un kuras ilgst vismaz sešas minūtes. Kontroles vizītē pēc trim mēnešiem 261 pacientam (10,1%) bija reģistrēta definētā tahikardija. Ļoti interesanti, ka klīniski tahikardiju paši jūta tikai 7 pacienti. Šim 261 pacientam vidēji trīs mēnešu laikā konstatēja divus priekškambaru tahikardijas paroksismus. Turpmāk 2,5 gadus novērojot šos pacientus, no 261 pacienta 11 pacientiem (4,2%) notika išēmisks insults vai sistēmiska trombembolija. Kontroles grupā insulta risks bija tikai 1,7%. Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem iepriekš nebija reģistrēta priekškambaru fibrilācija vai kāda cita priekškambaru tahikardija. No šā pētījuma izriet svarīgs secinājums, ka pacientiem ar subklīnisku priekškambaru tahikardiju pēc 65 gadu vecuma un implantētu elektrokardiostimulatoru vai kardioverteru-defibrilatoru išēmiska insulta vai sistēmiskas embolijas risks ir 2,5 reizes lielāks nekā citiem. [2.] Citā pētījumā savukārt pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu un implantētu elektrokardiostimulatoru, kuriem reģistrētas priekškambaru tahikardijas epizodes, ātrākas par 220 reizēm minūtē, ilgākas par 5 minūtēm, bija divas reizes lielāks risks iegūt išēmisku insultu un sešas reizes lielāks risks attīstīties priekškambaru fibrilācijai. [6.]

Trombi sirdī pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju 90% gadījumu veidojas kreisā priekškambara austiņā. Pārējie 10% veidojas kreisā priekškambara dobumā. [7.] Pirms apmēram 150 gadiem Virhovs konstatēja, ka, lai izveidotos trombi, nepieciešami asins plūsmas traucējumi, asinsvada sienas bojājums un izmaiņas asins sastāvā. Priekškambaru fibrilācijas gadījumā novēro visus Virhova triādes komponentus – lēnāku asins plūsmu kreisā priekškambara austiņā, endotēlija bojājumu, īpaši valvulāras priekškambaru fibrilācijas gadījumā, un izmaiņas asins sastāvā (asins stāzē esošie trombocīti un koagulācijas faktori). Endotēlija bojājums pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju notiek kreisajā priekškambarā un tā austiņā, jo ir asins stāze, turbulenta asins plūsma, asins plūsmas samazinājums, kas mazina bīdes spēku, ar kādu asinis iedarbojas uz endotēliju. Jāņem vērā, ka pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju ir arī citi kardiovaskulāri riska faktori, kas papildus izraisa endotēlija disfunkciju. Veicot kardioversiju un izvērtējot endotēlija disfunkcijas marķierus asins plazmā, novērots, ka uzlabojas endotēlija funkcija kreisajā priekškambarā, esot sinusa ritmam. [8.]

KARDIOVASKULĀRĀS UN PLAUŠU SLIMĪBAS

Tiek uzskatīts, ka, priekškambaru fibrilācijai vai undulācijai esot ilgāk par 48 stundām, palielinās trombu izveidošanās risks kreisajā priekškambarā vai tā austiņā. Pētījumā ar 233 pacientiem ar ilgāk par 48 stundām esošu priekškambaru fibrilāciju, kuri nebija saņēmuši ilgstošu antikoagulantu terapiju, 15% gadījumu kreisā priekškambara austiņā tika konstatēti trombi. [3.] Tāpēc esošās vadlīnijas nosaka, ka pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai undulāciju, kas ilgāka par 48 stundām, nedrīkst veikt kardioversiju un šādiem pacientiem pirms kardioversijas potenciālie trombi jāšķīdina vismaz 3 nedēļas ar perorālajiem antikoagulantiem (POAK) ārstnieciskās devās vai pirms kardioversijas jāveic transezofageāla ehokardiogrāfija.

CHA₂DS₂-VASc ir pašlaik visplašāk lietotā trombemboliska insulta riska novērtēšanas metode pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai undulāciju (1. tabula). Iepriekšējās Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijās (2010. gadā) ieteica vispirms izmantot CHADS₂ skalu, tomēr pacientiem, kuru risks tika klasificēts kā zems (pēc CHADS₂ – 0), insulta risks tomēr saglabājās samērā augsts – apmēram 1,5% gada laikā. CHADS₂ skala nespēj identificēt tik tiešām zema riska pacientu grupas. Tāpēc 2012. gada vadlīniju papildinājumā tiek ieteikts izmantot tikai CHADS₂-VASc skalu. [4.]

1. tabula CHA₂DS₂-VASc metode insulta riska noteikšanai pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju [5.]

Saisinājuma atšifrējums	Punkti
C – sirds mazspēja, kreisā kambara izviedes frakcija ≤ 40%	1
H – hipertensija (arī ārstēta)	1
A – vecums ≥ 75 gadi	2
D – diabēts	1
S – insults, transiīva išēmiska lēkme, trombembolija	2
V – vaskulāra slimība: miokarda infarkts anamnēzē, perifēro artēriju slimība, aortas ateroskleroze (arī koronāro artēriju ateroskleroze, miega artēriju ateroskleroze)	1
A – vecums 65–74 gadi	1
S – sieviete	1

Maksimums 9 punkti.

2. tabula Išēmiska insulta risks gada laikā pēc CHA₂DS₂-VASc iegūtā punktu skaita [5.]

Punkti	Insulta risks (% gada laikā)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

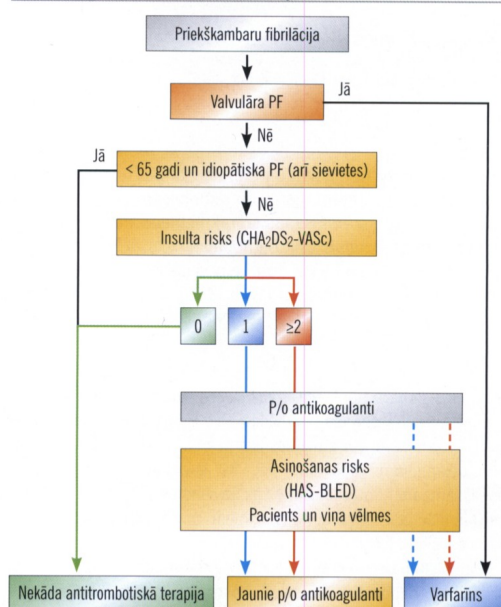
3. tabula Trombu veidošanās profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju [4.]

CHA ₂ DS ₂ -VASc punkti	Rekomendētā antitrombotiskā terapija
≥ 1	Varfarīns vai jaunie POAK
0	Nekāda antitrombotiska terapija

Kad zināms CHA₂DS₂-VASc noteiktais trombembolijas risks (1. tabula, 2. tabula), varam izlemēt, kādu trombu veidošanās profilaksi varam izmantot attiecīgajam pacientam. (3. tabula.)

Antitrombotiska terapija nav rekomendējama tikai pacientiem, jaunākiem par 65 gadiem, ar *lone* jeb idiopātisku priekškambaru fibrilāciju (CHA₂DS₂-VASc – 0). (Skatīt 1. shēmu.)

1. shēma Perorālo antikoagulantu lietošanas sākšana pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju [4.]



PF – priekškambaru fibrilācija
P/o – perorāli

Pamatprincips ir: POAK visiem, izņemot pacientus ar tik tiešām zemu trombembolijas risku.

Sievietēm ar priekškambaru fibrilāciju ir paaugstināts trombembolijas risks, izņemot gadījumus, kad viņām ir idiopātiska priekškambaru fibrilācija un viņas ir jaunākas par 65 gadiem. [4.] Piemēram, sievietei 60 gadu vecumā ar idiopātisku priekškambaru fibrilāciju nav indicēta nekāda antitrombotiska terapija trombembolijas novēršanai, lai gan CHA₂DS₂-VASc ir 1. Bet jāatceras, ka, lai kam ejot un joprojām esot priekškambaru fibrilācijai, šai sievietei pēc 5 gadiem būs jāsaņem POAK.

Trombu veidošanās profilaksei ambulatori pacientiem var nozīmēt tikai varfarīnu vai jaunus antikoagulantus. Aspirīns un arī aspirīna kombinācija ar klopidogrelu trombembolisko notikumu profilaksē ir mazefektīva, un asiņošanas risks, tos lietojot, ir līdzīgs kā varfarīnam vai jaunajiem antikoagulantiem. [5.]

Viens no skaidrojumiem, kāpēc aspirīns un citi antiagreganti ir tik mazefektīvi pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju trombembolijas profilaksei, ir saistīts ar tromba veidu un sastāvu. Kreisajā priekškambarā satur vairāk fibrīna un nedaudz trombocītu. Kreisajā priekškambarā atrastajos trombos trombocītu ir uz pusi mazāk nekā artērijās embolizētos trombos. Kreisajā priekškambarā austiņā trombu izveidē dominē koagulācijas faktori. Saīdinājumam – trombi no plaušu vēnām arī satur gandrīz tikai fibrīnu un eritrocītus, praktiski nav atrodami trombocīti. [9.] Aspirīns un klopidogrels ir antiagreganti, un, ja kreisā priekškambara trombos ir maz trombocītu, kuru agregāciju aspirīns un klopidogrels var kavēt, to efektivitāte zūd. K vitamīns ir kofaktors II, VII, IX, X koagulācijas faktora karboksilācijai aknās. Šie ir tā sauktie K vitamīna atkarīgie koagulācijas faktori un savu funkciju spēj veikt tikai tad, ja tie ir karboksilēti. Varfarīns, samazinot

KARDIOVASKULĀRĀS UN PLAUŠU SLIMĪBAS

K vitamīna veidošanos, nomāc šo faktoru karboksilāciju, un rodas dekarboksilēti, daļēji karboksilēti koagulācijas faktori ar neesošu vai ierobežotu funkciju. Un ļoti efektīvi tiek ierobežota koagulācijas kaskādes īstenošanās un trombu veidošanās kreisā priekškambara austinā.

Metaanalīzē ir pierādīts, ka varfarīna terapija, uzturot INR (*international normalized ratio*) robežās starp 2 un 3, samazina insultu risku par 64%, bet aspirīns – tikai par 22%. [10.] ACTIVE W (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*) pētījums parādīja, ka aspirīna un klopidogrela kombinācijas grupā kardiovaskulāru notikumu risks bija par 44% augstāks nekā varfarīna grupā, insultu risks – pat par 72% augstāks, bet asiņošanas risks abās grupās bija vienāds – nedaudz vairāk nekā 2% katrā grupā. [11.] ACTIVE-A (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*) pētījumā aspirīna monoterapiju salīdzināja ar aspirīna un klopidogrela kombinētu terapiju. Aspirīna un klopidogrela kombinācija bija efektīvāka nekā aspirīna monoterapija, tā samazināja insultu risku par 28%, salīdzinot ar aspirīnu, bet asiņošanas risks kombinētās terapijas grupā bija tikpat augsts kā ACTIVE W pētījumā varfarīna grupai. [12.] **Aspirīna monoterapija trombembolijas riska mazināšanai ir mazefektīva.**

Tātad tikai tad, kad pacients kategoriski atsakās lietot jebkuru POAK, pacientiem var apsvērt sākt 75–100 mg aspirīna terapiju reizi dienā kombinācijā ar klopidogrelu 75 mg reizi dienā (ņemot vērā asiņošanas risku) vai – galējā variantā – daudz mazāk efektīvo aspirīna monoterapiju 75–325 mg reizi dienā. [4.]

Kā zināms, varfarīna un citu POAK kombinācija ar antiagregantiem palielina asiņošanas risku. Novērojot 3,3 gadus 82 854 pacientus ar priekškambaru fibrilāciju un aspirīna, klopidogrela, varfarīna un to kombināciju terapiju, konstatēja, ka varfarīna un klopidogrela duālā terapija un varfarīna, aspirīna un klopidogrela vienlaikus lietošana asiņošanas risku palielināja apmēram trīs reizes salīdzinājumā ar varfarīna monoterapiju. Lietojot vienlaikus aspirīnu, klopidogrelu un varfarīnu, asiņošanas risks bija 15,7% gada laikā, duālai terapijai – 13,9%. [13.] Šo iemeslu dēļ **pacientiem, kam ir stabila koronāra sirds slimība** un pēdējā gada laikā nav bijis akūts koronārs sindroms vai perkutāna koronāra intervence (PCI) ar zālēm pildīta stenta (DES) implantāciju vai pēdējā mēneša laikā PCI ar metāla stenta bez pārkļūjuma (BMS) implantāciju, terapijā ir jālieto **tikai POAK bez aspirīna**. [4.]

Nedrīkst izvēlēties antiagregantu terapiju antikoagulantu terapijas vietā tikai tāpēc, ka pastāv kļūdainis viedoklis, ka antiagregantiem ir mazāks asiņošanas risks.

Lielas asiņošanas risks, lietojot aspirīnu kopā ar klopidogrelu, īpaši veciem cilvēkiem, būtu jāpalielina POAK asiņošanas riskam. [4.] Tāpēc šo antiagregantu kombināciju nedrīkst izvēlēties POAK terapijas vietā, balstoties uz apsvērumu, ka pacientam ir augsts asiņošanas risks, kļūdaini pieņemot, ka ar antiagregantiem asiņošanas risks būs mazāks.

Varfarīns ir brīnišķīgs medikaments un mums kalpojis ilgus gadus, bet diemžēl tam ir daudzi trūkumi. Varfarīna trūkumi ir labi zināmi: bieža monitorēšana, šaurs terapeitiskais logs, lēns darbības sākums – nepieciešamas vismaz 3–6 dienas līdz mērķa INR sasniegšanai (bet nereti pat nedēļas), ilga pusizvade, daudzu zāļu un diētas mijiedarbības, ģenētiski polimorfismi, kas ietekmē varfarīna efektu, neparedzama farmakodinamika un farmakokinētika ar daudzveidīgām individuālām un interindividuālām variācijām.

Pašreiz ir pieejami jauni daudzsoļi POAK (2. shēma). Mums ir jāpiedēvē, kā parādās alternatīva varfarīnam, kas tik ilgus gadus bijis vienīgais POAK.

Šie **jaunie antikoagulanti** ir:

1) tiešais trombīna (IIa faktora) inhibitors:

- **dabigatrans** 150 mg vai 110 mg, jālieto 2 reizes dienā;

2) tiešie Xa faktora inhibitori:

- **rivaroksabāns** 20 mg vai 15 mg, jālieto 1 reizi dienā;
- **apiksabāns** 5 mg vai 2,5 mg, jālieto 2 reizes dienā.

Jauno antikoagulantu priekšrocības:

- nav nepieciešams monitorēt koagulācijas parametrus;
- standarta devas vairākumam pacientu;
- pieejamas mazākas devas pacientiem ar hronisku nieru slimību vai augstu asiņošanas risku;
- stabila antikoagulācija;
- mazas iedarbīguma variācijas;
- maz mijiedarbību;
- retākas intrakraniālās hemorāģijas;
- visiem jaunajiem antikoagulantiem ir pierādīts varfarīnam vismaz līdzvērtīgs efekts trombembolisku insultu profilaksē;
- dabigatranam (150 mg divas reizes dienā) un apiksabānam (5 mg divas reizes dienā) pētījumos novēroja efektivitāti, kas bija pārāka nekā varfarīna terapijai.

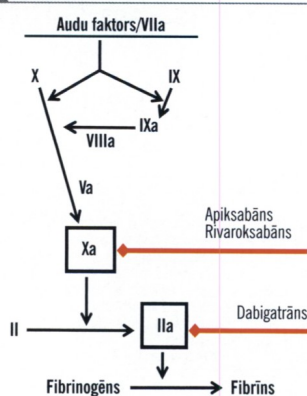
Jauno antikoagulantu trūkumi:

- nav specifisku un plaši pieejamu koagulācijas testu, ar kuriem var precizēt efektu, diagnosticēt pārdozēšanu;
- nav reģistrētu specifisku antidotu;
- dārgāki par varfarīnu;
- neskaidribas un pieredzes trūkums par lietošanu dažās klīniskās situācijās (trīskāršā terapija, pāreja no/uz varfarīnu, taktika asiņošanas vai neatliekamas operācijas gadījumā);
- samazinātas nieru funkcijas pacientiem un pacientiem vecumā ≥ 80 gadiem palielināts asiņošanas risks;
- pārmērīgs entuziasms un gaidas no ārstu pusēs:
 - nav panaceja;
 - asiņošanas riski pastāv.

Aplūkosim tuvāk **trīs pētījumus**, lai labāk saprastu, kādi ir šie jaunie POAK:

- RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy With Dabigatran Etxilate*) [14.];
- ROCKET AF (*The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) [15.];
- ARISTOTLE (*Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation*) [16.].

2. shēma **Jauno antikoagulantu iedarbošanās vietas koagulācijas kaskādē**



RE-LY pētījums

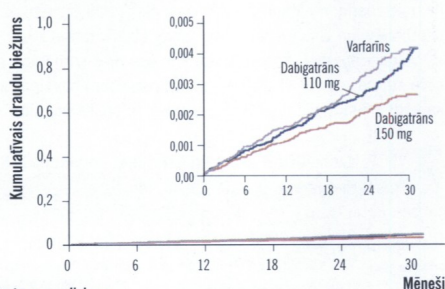
Randomizēts atklāts pētījums ar dabigatranu, kurā piedalījās 18 113 pacientu ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju un vismaz vienu insulta riska faktoru, vidējā CHADS₂ vērtība bija 2,1 punkts. Viena pacientu grupa saņēma varfarīnu, uzturot INR 2–3,

KARDIOVASKULĀRĀS UN PLAUŠU SLIMĪBAS

pārējās divas grupas saņēma dabigatrānu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā. Laiks, kad tika uzturēts INR 2–3, bija 64% no visa laika, kamēr lietoja varfarīnu. Pacientus novēroja divus gadus. (Skatīt 1. attēlu.) Primārais pētījuma mērķis bija novērtēt abās pacientu grupās insulta, trombemboliju un asiņošanas biežumu.

1. attēls RE-LY pētījums

Primārais mērķa kritērijs: insults vai sistēmisks embolisms



Riska pacientu grupas lielums

Varfarīns	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatrāns 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatrāns 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Secinājumi:

- dabigatrāna devai 150 mg divas reizes dienā bija mazāk insultu un sistēmiskas trombembolijas notikumu nekā varfarīna grupai, bet asiņošanas ziņā notikumu skaits bija līdzīgs;
- dabigatrāna deva 110 mg divas reizes dienā bija līdzvērtīga varfarīna terapijai, bet asiņošanas risks – zemāks;
- abās dabigatrāna grupās bija mazāks intrakraniālo asiņošanas notikumu skaits, salīdzinot ar varfarīna grupu.

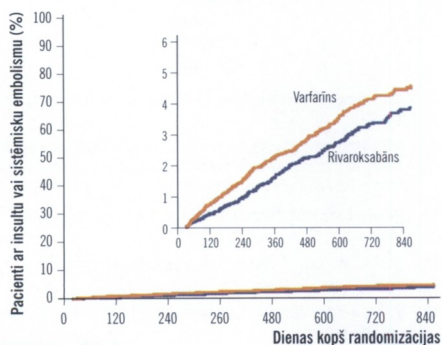
ROCKET AF pētījums

Dubultakts, dubultslēpts randomizēts pētījums ar rivaroksabānu, kurā piedalījās 14 264 pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Pacientiem bija jābūt diviem vai vairāk išēmiska insulta riska faktoriem. Vidējā CHADS₂ vērtība bija lielāka par trīs, un tikai 13% pacientu CHADS₂ vērtība bija divi.

Pacientus randomizēja divās grupās – viena saņēma varfarīnu, uzturot INR 2–3, otra – rivaroksabānu. Rivaroksabāns tika nozīmēts

2. attēls ROCKET AF pētījums

Primārais mērķa kritērijs: insults vai sistēmisks embolisms



Riska pacientu grupas lielums

Rivaroksabāns	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496
Varfarīns	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538

Draudu attiecība 0,79 (95% CI, 0,66–0,95)

20 mg dienā un 15 mg dienā – pacientiem ar glomerulu filtrācijas ātrumu (GFĀ) 30–49 ml/min. Laiks, kad tika uzturēts INR 2–3, bija 55% no visa laika, kamēr lietoja varfarīnu. Pacientus novēroja 1,9 gadus. (Skatīt 2. attēlu.) Primārais pētījuma mērķis bija noskaidrot, cik abās grupās būs insulti, sistēmisku trombemboliju un asiņošanas.

Secinājumi:

- rivaroksabāna terapija bija līdzīga varfarīna terapijai, lai novērstu insultu vai sistēmisku trombemboliju pacientiem;
 - rivaroksabāna grupā bija mazāk fatālu un intrakraniālu asiņošanu nekā varfarīna grupā.
- Jāņem vērā, ka šajā pētījumā pacientiem bija augstāks išēmisku insultu risks nekā ARISTOTLE vai RE-LY pētījumā.

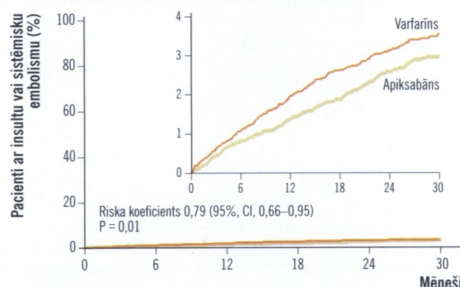
ARISTOTLE pētījums

Randomizēts dubultakts, dubultslēpts pētījums ar apiksabānu, kurā piedalījās 18 201 pacienti.

Pētījuma mērķis bija salīdzināt apiksabāna un varfarīna terapiju, lai samazinātu insultu vai sistēmisku trombemboliju biežumu pacientiem ar vismaz vienu insulta riska faktoru. Svarīgi bija uzziņāt arī asiņošanas risku abās grupās. Vidējā CHADS₂ vērtība bija 2,1. Apiksabāna terapiju 5 mg divas reizes dienā un 2,5 mg divas reizes dienā saņēma pacienti ar diviem vai vairāk kritērijiem – vecums vismaz 80 gadi, ķermeņa svars < 60 kg, seruma kreatinīns > 133 μmol/L. Varfarīna grupā INR 2–3 bija 66% no visa varfarīna lietošanas laika. Pacienti tika novēroti 1,8 gadus. (Skatīt 3. attēlu.)

3. attēls ARISTOTLE pētījums

Primārais mērķa kritērijs: insults vai sistēmisks embolisms



Riska pacientu grupas lielums

Apiksabāns	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Varfarīns	9081	8620	8301	5972	3405	1768

Secinājumi:

- apiksabāna terapija 5 mg devā divas reizes dienā bija pārāka nekā varfarīna terapija, lai novērstu insultu un sistēmisku trombemboliju;
- apiksabāna terapija mazāk izraisīja asiņošanas un hemorāģiskus insultus.

Pat klīniskos pētījumos (ARISTOTLE, RE-LY un ROCKET AF), kuros pacientus ļoti rūpīgi uzrauga, lietojot varfarīnu, uzturēt INR no 2 līdz 3 izdodas tikai 60% terapijas laika. Amerikas Savienotajās Valstīs varfarīnu nozīmē mazāk nekā 60% pacientu ar priekškambaru fibrilāciju un palielinātu insulta risku. [17.] Rekomendējot varfarīna terapiju trombembolijas profilaksei priekškambaru fibrilācijas gadījumos, ir ļoti svarīgi, lai INR būtu lielāks par 2 vairāk nekā 70% visa varfarīna lietošanas laika. [4.] Ja to nevar nodrošināt, labāk pāriet uz kādu no jaunajiem POAK. Gadījumos, kad varfarīna lietošana saistīta ar grūtībām uzturēt INR 2–3 un paredzama komplikācijas, rekomendē lietot dabigatrānu, rivaroksabānu vai apiksabānu. [4.] Kad POAK ir rekomendēti, būtu ieteicams

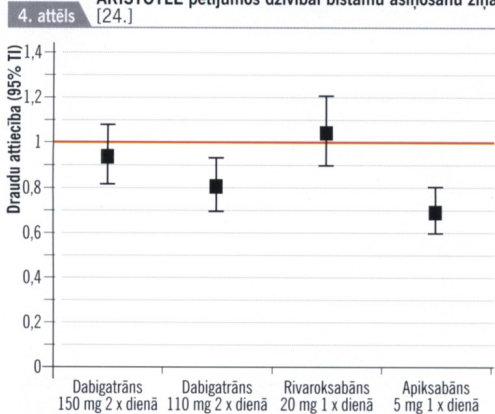
KARDIOVASKULĀRĀS UN PLAUŠU SLIMĪBAS

terapiju labāk sākt ar dabigatranu, rivaroksabānu vai apiksabānu nekā ar varfarīnu. [4.]

Izvērtējot pašreiz esošos datus, ir skaidrs, ka jaunie antikoagulantī ir vilinoša alternatīva varfarīnam pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju un indikācijām POAK lietošanai.

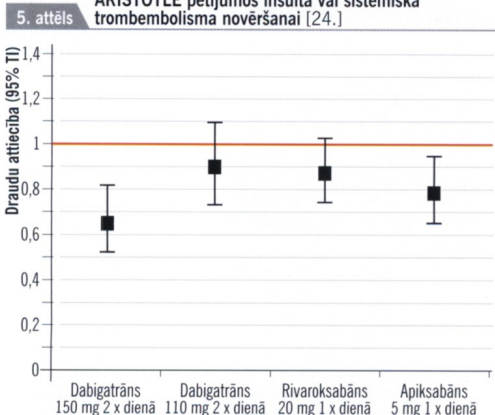
2012. gada vadlīnijās ir atzīts, ka nevar pārliecinoši apgalvot, ka kāds no jaunajiem POAK ir pārskaņots par citu, jo pētījumus savā starpā grūti salīdzināt. Tomēr interesantā metaanalīzē [18.], analizējot RE-LY, ROCKET AF un ARISTOTLE pētījumus, ir mēģināts spekulēt par šo jautājumu. Atbilstoši metaanalīzē iegūtajiem rezultātiem dabigatrans 150 mg devā divas reizes dienā labāk samazināja išēmiska insulta risku, salīdzinot ar citiem jauniem POAK, bet bija saistīts ar lielāku asiņošanas risku. Bet dabigatranam piemīt vairāk blakņu, kas saistītas ar dispepsiju, un tas arī salīdzinoši nedaudz vairāk izraisa gastrointestinālas asiņošanas. Nedaudz vairāk gastrointestinālu asiņošanu arī novērotas, lietojot rivaroksabānu, bet tas pagaidām ir vienīgais jaunās paaudzes antikoagulants, kas jālieto vienu reizi dienā. Apiksabāns 5 mg devā divas reizes dienā pašreiz ir viena no labākajām alternatīvām varfarīnam. Tam ir salīdzinoši vismazākais lielu, dzīvībai bīstamu asiņošanu risks un liela efektivitāte, novēršot sistēmisku tromboemboliju pacientiem ar mirdzaritmiju. [18.] (Skatīt 4. attēlu un 5. attēlu.)

Salīdzinoša draudu attiecība RE-LY, ROCKET AF un ARISTOTLE pētījumos dzīvībai bīstamu asiņošanu ziņā [24.]



TI – ticamības intervāls

Salīdzinoša draudu attiecība RE-LY, ROCKET AF un ARISTOTLE pētījumos insulta vai sistēmiska tromboembolisma novēršanai [24.]



TI – ticamības intervāls

Visiem jaunajiem POAK intrakraniālas asiņošanas risks ir zemāks nekā varfarīna terapijai ar INR 2–3.

Citā metaanalīzē konstatēja, ka nebija atšķirības starp apiksabānu, dabigatranu un rivaroksabānu išēmiska insulta novēršanas efektivitātes ziņā. Dabigatranā 150 mg devā divas reizes dienā bija pārskaņots par rivaroksabānu, lai novērstu visus insultus un sistēmisku tromboemboliju, bet lielas asiņošanas bija ievērojami zemākas dabigatranam 110 mg devā divas reizes dienā un apiksabānam. Apiksabānam, salīdzinot ar dabigatranu abām devām un rivaroksabānu, neatklāja nozīmīgas atšķirības sistēmiskas tromboembolijas un visu insultu novēršanas efektivitātē. [19.]

Vēlreiz jāuzsver, ka pētījumu, kas šos medikamentus salīdzina savā starpā, nav bijis. Līdz ar to mēs pagaidām nevaram apgalvot, ka kāds no jaunajiem antikoagulantiem ir labāks par citu.

4. tabula Jauno POAK devas un lietošanas apsvērumi [18.]

	Standarta deva	Mazāka deva	Komentāri
Dabigatrans (Dabigatran etexilate)	150 mg 2 x dienā	110 mg 2 x dienā <ul style="list-style-type: none"> Vecums ≥ 80 gadiem vai GFĀ 30–49 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> Uzsūcšanās zarnu traktā ir atkarīga no pH. Protonu sūkņa inhibitori var to mazināt Līmenis paaugstina verapamils, amiodarons, hinidīns, klaritromicīns, arī pretēsiņu līdzekļi (-konazoli), leteicāma devas samazināšana leteicāms nelietot kopā ar dronedaronu Līmenis var pazemināt rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, divšķautņu asinszāle
Rivaroksabāns (rivaroxaban)	20 mg 1 x dienā	15 mg 1 x dienā* <ul style="list-style-type: none"> GFĀ 30–49 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> Līmenis var paaugstināties arī pacientiem ar aknu mazspēju Jālieto tūlīt pēc ēšanas vai maltītes laikā, jo tukšā dūšā sliktāk uzsūcas Izvairīties no spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoru** koplietošanas Lietot uzmanīgi ar CYP3A4 un P-gp inducētājiem***
Apiksabāns**** (apixaban)	5 mg 2 x dienā	2,5 mg 2 x dienā, ja divi no trīs faktoriem: <ul style="list-style-type: none"> vecums ≥ 80 gadiem kreatinīna līmenis ≥ 133 μmol/L (1,5 mg/dl) svars < 60 kg 	<ul style="list-style-type: none"> Izvairīties no spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoru** koplietošanas Lietot uzmanīgi ar CYP3A4 un P-gp inducētājiem***

* Autoru personiskais viedoklis ir, ka 15 mg deva varētu būt apsverama arī pacientiem ≥ 80 gadiem.

** CYP3A4 inhibitori: pretēsiņu preparāti (ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), hloramfenikols, klaritromicīns un proteāžu inhibitori (ritonavīrs, atazanavīrs).

** P-glikoproteīna inhibitori: verapamils, amiodarons, kvinidīns un klaritromicīns.

*** CYP3A4 inducētāji: fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un divšķautņu asinszāles preparāti.

*** P-gp inducētāji: rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un divšķautņu asinszāles preparāti.

**** Raksta tapšanas laikā Eiropā un Latvijā vēl nav reģistrēts.

CYP – P 450 citohromu izoenzīmi.

P-gp – P-glikoproteīns.

Lietojot jaunus perorālos antikoagulantus, vismaz reizi gadā jākontrolē glomerulu filtrācijas ātrums.

Ļoti svarīgi zināt, ka nozīmīgi ir nieru funkciju rādītāji, sākot lietot jaunus antikoagulantus, jo nieru funkcija ir tieši saistīta ar asiņošanas risku šiem pacientiem – jo tā ir zemāka, jo lielāks asiņošanas risks, lietojot jaunus POAK. Salīdzinot ar varfarīnu, apiksabāns samazināja insulta, nāves un lielu asiņošanas risku neatkarīgi no nieru funkcijas. [19.] Jaunos POAK neiesaka lietot pacientiem ar $GF\dot{A} < 30$ ml/min, lai gan pacientiem ar $GF\dot{A}$ 15–29 ml/min ASV ir atļauts lietot dabigatrānu 75 mg x 2, bet Latvijā ir atļauts (atbilstoši reģistrētajam zāļu aprakstam) ar piesardzību lietot riva-roksabānu 15 mg devā. Daži padomi jauno POAK lietošanā redzami 4. tabulā.

Katram pacientam ar priekškambaru fibrilāciju vai undulāciju jānoskaidro kardioembolijas un asiņošanas risks pēc CHA_2DS_2-VASc un $HAS-BLED$ skalām.

Viens no nozīmīgākajiem faktoriem, kas ietekmē antikoagulantu nenozīmēšanu priekškambaru fibrilācijas, undulācijas vai priekškambaru tahikardijas gadījumos, ir **potenciālais asiņošanas risks**, īpaši intrakraniālas asiņošanas risks. Pacientiem, vecākiem par 60 gadiem, lietojot varfarīnu, intrakraniālas asiņošanas risks ir vidēji 0,1–0,3% gada laikā. No visiem ar varfarīna lietošanu saistītajiem intrakraniālas asiņošanas gadījumiem 60% ir fatālas. Riska faktori intrakraniālai asiņošanai ir liels vecums, iepriekš bijuši išēmiski insulti, hipertensija, antikoagulācijas intensitāte. [20.] Diemžēl daudzi insulta riska faktori priekškambaru fibrilācijas gadījumā ir arī riska faktori intrakraniālai asiņošanai. Ir izstrādātas skalas, lai izvērtētu asiņošanas risku, nozīmējot varfarīnu. Nozīmējot antitrombotisko terapiju, visiem pacientiem rekomendēts noteikt asiņošanas risku, izmantojot $HAS-BLED$ asiņošanas riska skalu. [4.] Tomēr pat $HAS-BLED \geq 3$ (5. tabula), kas tiek uzskatīta par augsta riska definīciju, neatceļ POAK lietošanu, bet tikai mudina mūs biežāk un kārtīgāk koriģēt INR, novērot, vai pacients neasiņo, vēl rūpīgāk pacientu izglītot par slēptās asiņošanas atpazīšanu, kā arī lielāku uzmanību pievērst iespējamai asiņošanas riska faktoru novēršanai. [5.] Paaugstināts $HAS-BLED$ nedrīkst būt iemesls, lai nenozīmētu pacientam POAK. [4.] Kārtīgi jāapsver sistēmiskas tromboembolijas riska un hemorāģijas riska attiecības, obligāti visiem priekškambaru fibrilācijas pacientiem jālieto gan CHA_2DS_2-VASc , gan $HAS-BLED$ skala.

$HAS-BLED \geq 3$ neierobežo POAK lietošanu, bet liek pastiprināti novērot pacienta potenciālās asiņošanas pazīmes un maksimāli novērst asiņošanu pastiprinošos faktorus – paaugstinātu vai labilu

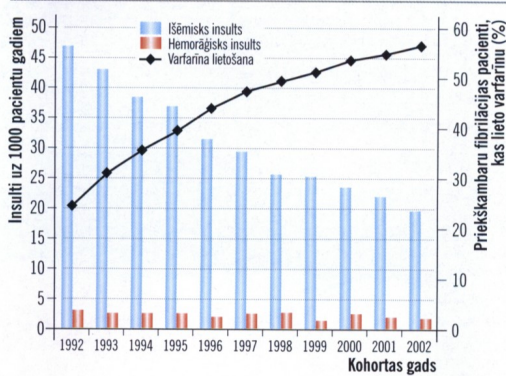
5. tabula Asiņošanas riska noteikšana pēc $HAS-BLED$ skalas [5.]

Burts no skalas	Atšifrējums	Punkti
H	Hipertensija – sistoliskais asinsspiediens >160 mm Hg	1
A	Traucēta (anormāla) nieru un aknu funkcija, par katru vienu punktu <ul style="list-style-type: none"> ■ Traucēta nieru funkcija – hroniska dialīze, nieru transplantācija vai seruma kreatinīns ≥ 200 μmol/L ■ Traucēta aknu funkcija – hroniska aknu slimība, ciroze, bilirubīns asins analīzēs 2 reizes lielāks par augšējo normas robežu, AIA, ASAT līmenis trīs reizes lielāks par augšējo normas robežu 	1–2
S	Insults	1
B	Asiņošana anamnēzē	1
L	Labils, nenoturīgs INR, lietojot varfarīnu	1
E	Vecums > 65 gadi	1
D	Alkohola vai zāļu (aspirīns, nesteroido pretiekaisuma līdzekļu) lietošana	1–2

$HAS-BLED \geq 3$ – nepieciešama papildu uzmanība, pacientiem lietojot POAK vai aspirīnu

KARDIOVASKULĀRĀS UN PLAUŠU SLIMĪBAS

6. attēls Varfarīna lietošana – išēmisku un hemorāģisku insultu biežums [25.]

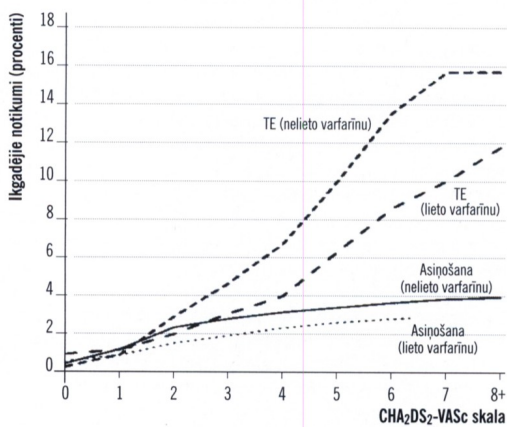
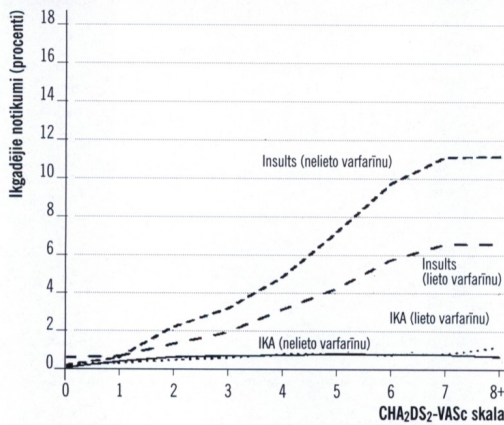


arteriālo asinsspiedienu, alkohola, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu –, un biežāk kontrolēt INR, lietojot varfarīnu.

Interesantā pētījumā, izvērtējot hemorāģisku un išēmisku insultu incidences risku, noskaidrojās, ka, vairāk lietojot varfarīnu, hemorāģisko insultu biežums īpaši nemainās, bet išēmisko insultu biežums ievērojami mazinās, skatīt 6. attēlu. Tas tikai norāda, ka ieguvums, samazinot išēmiska insulta risku, lietojot varfarīnu, būtiski pārsniedz potenciālo asiņošanas risku.

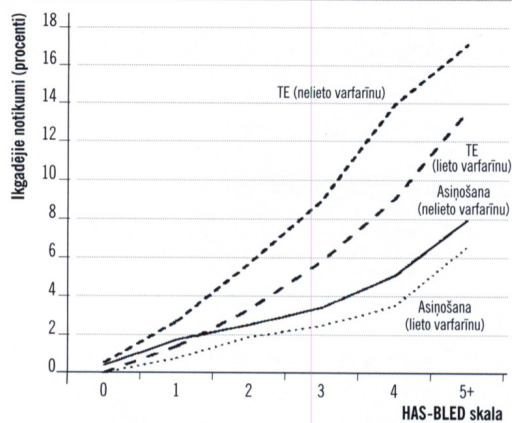
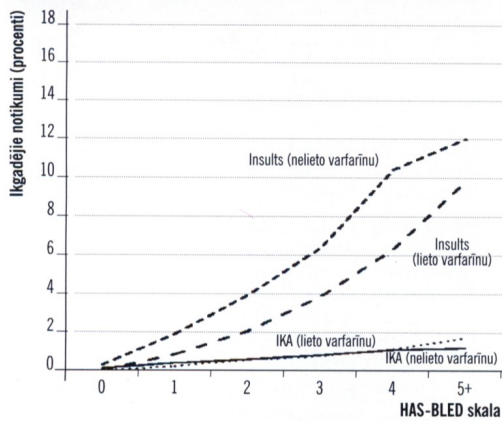
Citā zviedru pētījumā, kurā apskatīja 182 678 priekškambaru fibrilācijas pacientus, kas lietoja varfarīnu sistēmiskas tromboembolijas profilaksei, secināja, ka išēmiska insulta risks ir daudz lielāks, nelietojot varfarīnu, nekā intrakraniālas asiņošanas risks, lietojot varfarīnu (skatīt 7. attēlu) [21.]. Šajā pētījumā CHA₂DS₂-VASc vidēji bija ap 3 un HAS-BLED ap 2. Kā jau minējām, daudzi HAS-BLED skalas riska faktori vienlaikus palielina arī sistēmiskas tromboembolijas risku priekškambaru fibrilācijas pacientiem. Ir noskaidrots – jo lielāks pacienta asiņošanas risks pēc HAS-BLED skalas, jo lielāks ieguvums no POAK (skatīt 8. attēlu). [21.]

7. attēls CHA₂DS₂-VASc skalas rezultāti un ikgadējie notikumi [26.]



Pa kreisi išēmiska insulta un intrakraniālas asiņošanas (IKA) un pa labi – jebkuri tromboembolijas (TE) notikumi un asiņošana, lietojot vai nelietojot varfarīnu (n – 159 013).

8. attēls HAS-BLED skalas rezultāti un ikgadējie notikumi [26.]



Pa kreisi išēmiska insulta un intrakraniālas asiņošanas (IKA) un pa labi – jebkuri tromboembolijas (TE) notikumi un asiņošana, lietojot vai nelietojot varfarīnu (n – 159 013).

Jāpiemin vēlreiz, ka **jaunajiem antikoagulantiem intrakraniālās asiņošanas risks ir ievērojami mazāks nekā varfarīnam**, ko pierādīja arī RE-LY [14.], ARISTOTLE [16.] un ROCKET-AF [15.] pētījumi. Tā, iespējams, ir viena no lielākajām jauno antikoagulantu priekšrocībām. ARISTOTLE pētījuma apakšanalīzē secināja, ka apiksabāns ir pārāks par varfarīnu pacientiem ar dažādiem insultu un asiņošanas riskiem, tos vērtējot pēc CHA₂DS₂-VASc un HAS-BLED, līdz ar to šīm skalām ir mazāka nozīme, ja izvēlas apiksabānu, nevis varfarīnu. [22.]

Diskutabils jautājums ir, **vai pacientiem, kas jau lieto varfarīnu un kam nav problēmu ar INR uzturēšanu no 2 līdz 3, vajadzētu pāriet uz jaunajiem antikoagulantiem?** No vienas puses, var šaubīties, vai jaunie POAK ir pārāki par varfarīnu išēmiska tromboemboliska insulta novēršanā, ja ar varfarīnu INR mērķa diapazonā tiek uzturēts >70% terapijas laika, īpaši pacientiem ar izcili stabilu un labi kontrolētu INR. Tomēr, piemēram, RE-LY pētījuma apakšanalīzē konstatēja, ka stabilāks INR (atbilstošs mērķa diapazonam) ir saistīts ar zemāku išēmisko insultu risku, bet ne ar zemāku intrakraniālo asiņošanu risku. Pat salīdzinot ar tiem pacientiem, kam, lietojot varfarīnu, INR bija mērķa diapazonā > 72,6% preparāta lietošanas laika, ar abām dabīgtrāna devām intrakraniālo hemorāģiju risks bija pārliecinoši zemāks nekā ar šo ekselento varfarīna terapiju, bet išēmisko un nehemorāģisko insultu risks – līdzīgs. [23.] No otras puses, ar varfarīnu saistītās asiņošanas mēs mākām salīdzināt labāk kontrolēt, bet jaunajiem antikoagulantiem pagaidām nav plaši pieejama efektīva specifiska antidota. Rezumējot jāaska, ka pacientus, kas jau lieto varfarīnu un uztur stabilu INR līmeni, ir nepieciešams informēt par jaunām alternatīvām, izskaidrojot to priekšrocības un trūkumus, tostarp intrakraniālo asiņošanu riskus un jautājumu par antidotiem, bet nomaīņa uz jaunajiem POAK šādos gadījumos nav obligāta.

Secinājumi

1. Pacientiem ar priekškambaru aritmijām – priekškambaru fibrilāciju un undulāciju neatkarīgi no aritmijas formas (paroksizmālas, persistējošas, pastāvīgas) – ir jānozīmē POAK ilgstoša terapija, ja punktu skaits pēc CHA₂DS₂-VASc skalas ir vismaz 1.

Izņēmums ir sievietes < 65 gadiem, kurām vienīgais tromboembolijas riska faktors ir dzimums.

2. Tikai gadījumos, kad pacients kategoriski atsakās vai objektīvu iemeslu dēļ tiešām nevar lietot POAK, ir jānozīmē antiagreganti – aspirīns kombinācijā ar klopidogrelu. Jāuzsver, ka šī kombinācija ir ievērojami mazāk efektīva par POAK, bet ir saistīta ar līdzīgu asiņošanas risku, tāpēc antiagregantu kombināciju nedrīkst izvēlēties, balstoties uz apsvērumu, ka pacientam ir augsts asiņošanas risks un tāpēc viņš nevarētu lietot POAK. Aspirīna monoterapija tromboembolijas profilaksei šiem pacientiem ir vēl mazāk efektīva.
3. Jaunie POAK (dabīgtrāns, rivaroksabāns, apiksabāns) ir tikpat laba vai labāka alternatīva par varfarīnu vairākumam pacientu, kam indicēta antikoagulantu terapija, ar priekškambaru fibrilāciju, undulāciju vai citu priekškambaru tahikardiju. Būtiski, ka tie visi izraisa mazāk intrakraniālu asiņošanu salīdzinājumā ar varfarīnu.
4. Pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, undulāciju vai citu priekškambaru tahikardiju, kuri ilgstoši un ar stabilu INR 2–3 lieto varfarīnu, tomēr nav obligāti jāpāriet uz jaunajiem antikoagulantiem. Tomēr šādus pacientus ieteicams informēt par jaunām POAK alternatīvām, izskaidrojot to priekšrocības un trūkumus, piemērot arī zemāku intrakraniālo hemorāģiju risku.
5. Ļoti svarīgi, lai INR 2–3 būtu vairāk nekā 70% visa varfarīna lietošanas laika. Ja to nevar nodrošināt, labāk ir pāriet uz kādu no jaunajiem POAK.
6. No jauno POAK trūkumiem jāizceļ tas, ka tiem nav efektīva specifiska antidota un arī nav plaši pieejamu specifisku koagulācijas testu to iedarbības izvērtēšanai.
7. Pagaidām nav pārliecinošu pierādījumu, ka kāds jaunais POAK ir labāks par citu.
8. Jāatceras, ka jaunie POAK jālieto atbilstoši pētījumos izmantotajiem režīmiem. Pacientiem ≥ 80 gadiem un/vai ar pazeminātu GFĀ ir jālieto zemākas POAK devas.
9. Ļoti svarīgi regulāri kontrolēt nieru funkciju pacientiem, kas lieto dabīgtrānu, rivaroksabānu un apiksabānu. Visi trīs jaunie POAK pārsvarā netiek ieteikti pacientiem ar GFĀ < 30 ml/min. **LA**

Literatūra

1. Ahmad, Y., G.Y. Lip. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Where are We Now? Clin Med Insights Cardiol, 2012, 6: 65-78.
2. Healey, J.S. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. The New England Journal of Medicine, 2012, 366(12): 120-129.
3. Al-Saady, N.M. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. Heart, 1999, 82: 547-555.
4. Camm, A.J., et al. 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, 2012.
5. Camm, A.J., et al. 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, 2010, 31(19): 2369-429.
6. Giotzer, T.V., et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST). Circulation, 2003, 107(12): 1614-9.
7. Onalain, O., E. Crystal. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke, 2007, 38(2 Suppl): 624-30.
8. Freestone, B., G.Y.H. Lip. The endothelium and atrial fibrillation. Hämostaseologie, 2008, 28: 207-212.
9. Wysokinski, W.E. Atrial fibrillation and thrombosis: immunohistochemical differences between in situ and embolized thrombi. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2004, 2: 1637-1644.
10. Hart, R.G. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. Annals of Internal Medicine, 1999, 131(7): 492-501.
11. Connolly, S.J. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Ibuprofen for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. The Lancet, 2006, 367(9526): 1903-1912.
12. Connolly, S.J. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. The New England Journal of Medicine, 2009, 360(20): 2066-78.
13. Hansen, M.L. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. Arch Intern Med., 2010, 170(16): 1433-1441.
14. Connolly, S.J. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY). The New England Journal of Medicine, 2009, 361(12): 1136-1151.
15. Patel, M.R. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET AF). The New England Journal of Medicine, 2011, 365(10): 883-891.
16. Granger, C.B. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. The New England Journal of Medicine, 2011, 365(11): 981-992.
17. Piccini, J.P., et al. Pharmacotherapy in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. Heart Rhythm, 2012, 9(9): 1403-8.
18. De Caterina, R., et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(16): 1413-25.
19. Lip, G.Y., et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(8): 738-46.
20. Hart, R.G., B.S. Boop, D.C. Anderson. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. Stroke, 1995, 26(8): 1471-7.
21. Friberg, L., M. Rosenqvist, G.Y. Lip. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation, 2012, 125(19): 2298-307.
22. Lopes, R.D., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised trial.
23. Wallentin, L., S. Yusuf, M.D. Ezekowitz. 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. The Lancet, 2010, 376: 975-983.
24. Agneta Siegbahn, et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. J Am. Coll. Cardiol. 2012;59:1413-1425.
25. Kamakshi Lakshminarayanan; Craig A. Solid; Allan J. Collins; David C. Anderson; Charles A. Herzog. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: A 10-year perspective (1992 to 2002). Stroke 2006;37(8):1969-1974.
26. (Leif Friberg, Marten Rosenqvist, Gregory Y.H. Lip. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. Circulation. 2012;125:2298-2307.