



## Резюме оновлених клінічних настанов на основі даних доказової медицини щодо профілактики інсульту при неклапанній фібриляції передсердь



Звіт підкомітету з розробки клінічних настанов Американської академії неврології

У 2005 році в США нараховувалось 3,03 млн осіб, які страждали миготливою аритмією, і поширеність даного захворювання сильно зростала з віком. Оскільки миготлива аритмія є одним з основних факторів ризику кардіоемболічного ішемічного інсульту, існує невідкладна потреба розробки стратегій щодо діагностики миготливої аритмії та попередження розвитку кардіоемболічного інсульту у всіх вікових категоріях населення.

Частота ішемічного інсульту серед пацієнтів з миготливою аритмією становить у середньому 5% на рік, проте дана частота значно змінюється залежно від індивідуальних характеристик пацієнта таких як вік, стать, раса/етнічна приналежність, наявність ризик-факторів інсульту. Зокрема у пацієнтів з фібриляцією передсердь та перенесеною транзиторною ішемічною атакою чи інсультом в анамнезі ризик отримати повторний кардіоемболічний інсульт становить 10% на рік.

Ці настанови на основі даних доказової медицини оновлюють клінічні настанови 1998 року Американської академії неврології щодо профілактики інсульту в пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. Повна клінічна настанова доступна з Інтернет-ресурсу Американської академії неврології Neurology, веб-сайт: [www.neurology.org](http://www.neurology.org). Ця клінічна настанова узагальнює дані, опубліковані з 1998 р. дотепер, щодо виявлення НФП у пацієнтів з ішемічним інсультом, а також застосування нових лікарських засобів для профілактики ішемічного інсульту в пацієнтів з НФП. Клінічна настанова акцентує відповіді на такі питання.

### 1) Як часто у пацієнтів з криптогенним ішемічним інсультом різні діагностичні технології виявляють раніше не діагностовану НФП?

До аналізу увійшло два дослідження класу II та 15 досліджень класу III, які дають відповідь на поставлене запитання.

Найчастіше для встановлення діагнозу НФП використовували такі дослідження: холтеровське моніторування електрокардіограми, серійне моніторування електрокардіограми, моніторинг ЕКГ за допомогою імплантованих рекордерів (event loop recorders), стаціонарна безперервна ЕКГ-телеметрія, амбулаторний черезтелефонний ЕКГ-моніторинг та амбулаторна мобільна кардіальна телеметрія. Кілька досліджень описали поетапний підхід до діагностики НФП з використанням серійних електрокардіограм та холтер-моніторування. Час моніторування коливався від 24 годин до 30 діб.

Частка пацієнтів із виявленою НФП коливалася від 0 до 23%. Деякі з проаналізованих досліджень включили до

НФП дуже короткі епізоди миготливої аритмії (менше 30 секунд), відтак майбутній ризик розвитку ішемічного інсульту в таких пацієнтів залишається неточним. Середня частота виявлення НФП серед усіх досліджень становила 10,7% (95% ДІ 7,9-14,3%) (зважене середнє обраховане з використанням моделі випадкових впливів). Регресійний метааналіз досліджень засвідчив, що більш тривалий період кардіомоніторування підвищував виявлення НФП в обстежених пацієнтів ( $p < 0,0000$ ).



**Висновки.** У пацієнтів із нешодавнім криптогенним ішемічним інсультом моніторування серцевого ритму, імовірно, виявить раніше не діагностовану НФП з частотою, яка коливається від 0 до 23% (95% ДІ 7,9-14,3) (2 дослідження класу II, 15 досліджень класу III). Частота виявлення НФП залежить і від тривалості кардіомоніторування.

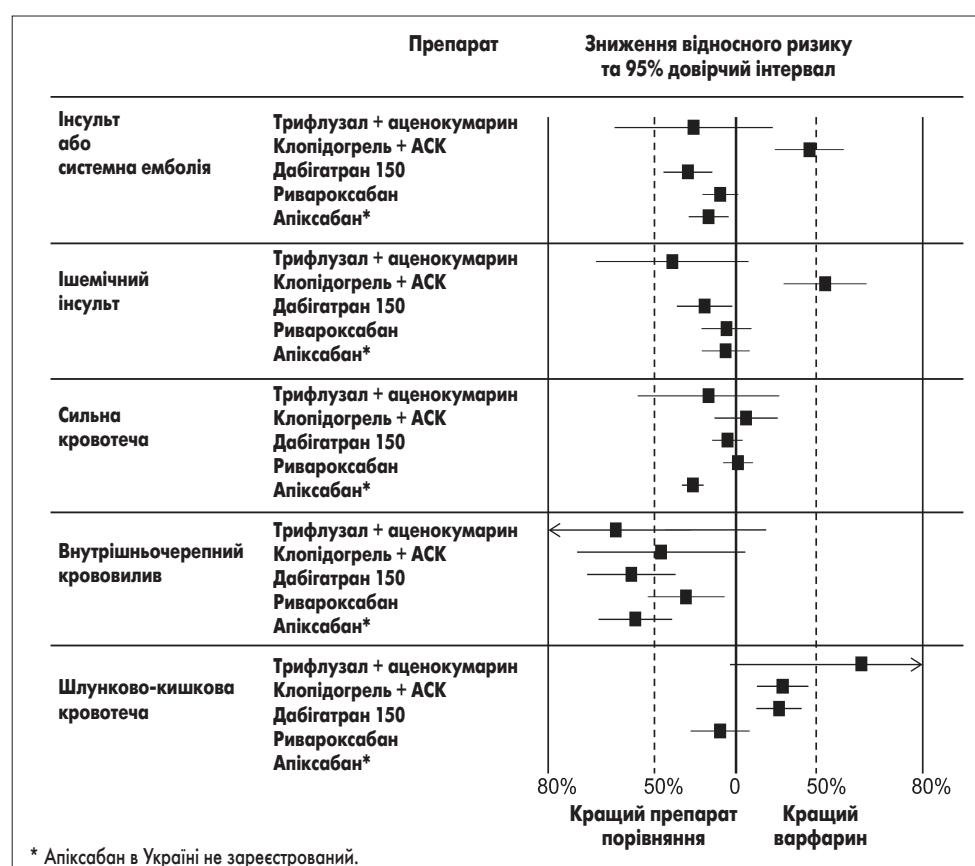
### 2) Які лікарські засоби, включаючи антитромботичні препарати у пацієнтів з НФП, порівняно з відсутністю медикаментозної профілактики чи з іншим лікарським засобом знижують ризик ішемічного інсульту та його тяжкість з мінімальним ризиком геморагічних ускладнень?

**Варфарин.** Після опублікування клінічних настанов 1998 року два дослідження класу II оцінили взаємозв'язок міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС) та часу появи симптомів інсульту, тяжкості інсульту та смертності. У двох дослідженнях дійшли висновку, що при МНС менше 2 зростає ризик інвалідизуючого інсульту (ВШ 1,9; 95% ДІ 1,1-3,4) або смерті в наступні 30 діб (ВР 3,4; 95% ДІ 1,1-10,1).



**Висновок.** У пацієнтів з НФП антикоагулянтна терапія, яка підтримує МНС на рівні 2,0-3,0, імовірно, знижує частоту та тяжкість ішемічного інсульту порівняно з тією антикоагулянтною терапією, яка підтримує МНС на рівні нижче 2,0 (2 дослідження класу II).

**Антитромботичні препарати порівняно з варфарином або його похідними.** Обрана методика пошуку виявила шість



\* Апіксабан в Україні не зареєстрований.

Рис. Відносний ризик зниження різних наслідків застосування у пацієнтів з НФП різних режимів антитромботичної терапії порівняно з варфарином або його похідними

рандомізованих досліджень (5 досліджень класу I, 1 дослідження класу II), які порівнюють різні режими призначення антитромботичних препаратів з варфарином або його похідними у пацієнтів з НФП. Серед досліджуваних антитромботичних препаратів були дабігатран, ривароксабан, апіксабан, флуїндіон в комбінації з ацетилсалicyловою кислотою (АСК), клопідогрель в комбінації з АСК та трифлузал в комбінації з аценокумаролом.

Дабігатран є прямим інгібітором тромбіну. Ривароксабан та апіксабан діють як інгібітори фактора Ха згортання крові. Дабігатран, ривароксабан та апіксабан призначаються у фіксованих дозах та не вимагають регулярного моніторування показників коагулограми. На сьогодні немає антидотів до цих препаратів.

Трифлузал є антиагрегантним препаратом, який структурно подібний до АСК, використовується в Європі, Латинській Америці та Південно-Східній Азії. Аценокумарол є похідним кумарину і найбільше використовується в країнах Європи. Флуїндіон є антагоністом вітаміну К і використовується у Франції.

На рисунку узагальнені результати ефективності щодо виникнення інсульту та системної емболії, ішемічного

інсульту та відносного ризику виникнення ускладнень (сильних кровотеч, внутрішньочерепних кровотеч, шлунково-кишкових кровотеч) лікування зазначеними антитромботичними препаратами порівняно з відповідними дозами варфарину.

До даного узагальнення були включені результати досліджень класу I. Дослідження класу II щодо застосування комбінації флуїндіону та АСК виявили зростання ризику геморагічних ускладнень залежно від дози антагоніста вітаміну К порівняно з монотерапією флуїндіоном (95% ДІ 5,5-24,8%). У дослідженні не вдалося знайти достовірної різниці щодо зниження ризику розвитку тромботичних ускладнень при застосуванні запропонованих терапевтичних лікарських засобів.



**Висновки.** У пацієнтів з НФП призначення дабігатрану, імовірно, більш ефективно відносно зниження ризику ішемічного інсульту та системної емболії (150 мг двічі на день, ВР 0,66; ВВР 34%), порівняно з варфарином. Ризик усіх геморагічних ускладнень був однаковий при призначенні дабігатрану в дозі 150 мг двічі на добу та відповідної дози варфарину, яка підтримувала МНС на рівні 2,0-3,0, проте при призначенні



дабігатрану (150 мг двічі на добу) реєструвалася нижча частота розвитку внутрішньочерепних кровотеч (ВР 0,40; 95% ДІ 0,27-0,60%) (дослідження класу I). Призначення дабігатрану в дозі 150 мг двічі на добу супроводжувалося незначним зростанням частоти виникнення шлунково-кишкових кровотеч (1,51 проти 1,02% у групі варфарину).

У групі пацієнтів з НФП з високим ризиком церебральної або системної емболії ривароксабан, імовірно, має таку ж ефективність щодо їх профілактики, як і варфарин, з відсутністю достовірних відмінностей у ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень. Призначення ривароксабану супроводжувалося нижчою частотою внутрішньочерепних кровотеч та фатальних кровотеч порівняно з варфарином (ВВР 22%; 95% ДІ 5,5-35,3%) (1 дослідження класу I).

Призначення апіксабану в дозі 5 мг двічі на день, імовірно, більш ефективно, ніж варфарин, попереджує виникнення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з НФП та помірним ризиком виникнення емболій (ВВР 20,3%; 95% ДІ 4,8-33,3%). Перевага застосування апіксабану полягає у зниженні ризику геморагічних ускладнень (включаючи внутрішньочерепні кровотечі) та смертності (1 дослідження класу I). Достовірної різниці в ефективності зниження ризику церебральної та системної емболії в пацієнтів з НФП між апіксабаном та варфарином знайдено не було.

Результатами проведених досліджень також встановлено, що у пацієнтів з НФП пероральні антикоагулянти більш ефективно знижують ризик розвитку інсульту, ніж комбінація клопідогрелю та АСК (ВР щодо інсульту 1,72). Внутрішньочерепні кровотечі частіше виникають при терапії пероральними антикоагулянтами, ніж при застосуванні комбінації АСК та клопідогрелю (1 дослідження класу I).

У пацієнтів з НФП та помірним ризиком розвитку ішемічного інсульту лікування трифлузалом та аценокумаролом з підтриманням помірної антикоагуляції за рівнем МНС 1,25-2,0 було більш ефективним, ніж монотерапія аценокумаролом та класичне застосування варфарину з підтриманням МНС на рівні 2,0-3,0 (ВВР 61%; смерть від гострої серцево-судинної патології, транзиторна ішемічна атака, нефатальний інсульт, системна емболія, сильна кровотеча) (1 дослідження класу I).

Комбіноване призначення малих доз АСК та відповідних доз антагоніста вітаміну К у пацієнтів з НФП, імовірно, підвищує ризик розвитку геморагічних ускладнень (1 дослідження класу II). Отримані дані недостатні для того, щоб стверджувати, що комбінація АСК та антагоніста вітаміну К знижує ризик ішемічного інсульту чи інших тромбоемболічних ускладнень.

**Антитромботичні препарати порівняно з АСК.** Обрана методика пошуку виявила два рандомізованих дослідження класу I. Порівняльне дослідження включало застосування апіксабану та комбінації клопідогрелю та АСК.

**Висновок.** Апіксабан є більш ефективним порівняно з АСК відносно зниження ризику виникнення ішемічного інсульту та системних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з НФП, які мають помірний ризик виникнення тромбоемболій та не є кандидатами на лікування варфарином (ВР 55,1%; 95% ДІ 37,8-67,6%).

Ризик розвитку геморагічних ускладнень є однаковим для обох препаратів.

#### Рекомендації для клінічної практики:

1) У пацієнтів з криптогенним ішемічним інсультом без НФП слід проводити моніторинг серцевого ритму, для виявлення недиагностованої НФП (рівень доказів С).

2) При виборі часу моніторингу серцевого ритму слід віддавати перевагу більш тривалим дослідженням (протягом тижня і більше) на відміну від добового моніторингу, для підвищення чутливості виявлення НФП (С).

3) Слід інформувати пацієнтів з НФП, що вони мають підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту, який можна знизити шляхом приймання антитромботичних засобів. Пацієнти мають також знати, що використання антитромботичних засобів підвищує ризик розвитку сильних кровотеч (В).

4) Слід інформувати пацієнтів з НФП, що рішення про призначення антитромботичних засобів приймається лише у випадку, коли потенційна користь від їх застосування перевищує потенційну шкоду від підвищення ризику розвитку кровотеч (В).

5) Слід зазвичай призначати антикоагулянти пацієнтам з НФП та транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом в анамнезі для того, щоб знизити ризик розвитку наступного інсульту (В).

6) Пацієнтам з НФП без додаткових факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень можна не призначати антикоагулянтну терапію або ж призначити АСК (С).

7) Для того щоб знизити ризик розвитку кардіоемболічного інсульту в пацієнтів з НФП, яким необхідно призначити антикоагулянтну терапію, слід скористатися одним із запропонованих варіантів (В):

– варфарин із підтриманням МНС на рівні 2,0-3,0;

– дабігатран у дозі 150 мг двічі на добу (якщо кліренс креатиніну більший 30 мл/хв);

– ривароксабан 15 мг/добу (у випадку якщо кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) або 20 мг/добу;

– апіксабан 5 мг двічі на день (якщо сироватковий рівень креатиніну менше 1,5 мг/л) або 2,5 мг двічі на добу, якщо маса тіла не перевищує 60 кг або вік понад 80 років (або і перше, і друге);

– трифлузал 600 мг у комбінації з аценокумаролом з підтриманням МНС на рівні 1,25-2,0 (у пацієнтів з помірним ризиком розвитку ішемічного інсульту, в більшості випадків у країнах, що розвиваються).

8) Пацієнтам з НФП, які вже приймають варфарин для профілактики інсульту та добре контролюють МНС, схему терапії антикоагулянтам можна не змінювати (С).

9) Слід призначати дабігатран, ривароксабан або апіксабан пацієнтам з НФП, яким необхідна антикоагулянтна терапія та які одночасно мають високий ризик розвитку внутрішньочерепних кровотеч або ж не мають можливості регулярно проводити визначення МНС (В). У випадку, якщо пацієнт з НФП має високий ризик шлунково-кишкової кровотечі, препаратом вибору має бути апіксабан (С). Слід зазначити, що в Україні вибір пероральних антитромботичних засобів обмежений відсутністю у реєстрації препаратів апіксабану та комбінації трифлузал + аценокумарол.

Підготувала **Ольга Кухленко**



## Витрум Мемори — вітамінно-мінеральний комплекс з екстрактом гінкго білоба для профілактики і лічення нарушений пам'яті

**Проблема когнитивних порушень набирає все більшу актуальність для здоров'я всього світу в зв'язі з постарінням населення планети і повсюдністю поширення факторів ризику і захворювань, служачи причиною порушень пам'яті і інших когнитивних функцій.**

Прежде всего, ухудшение памяти — это закономерный возрастзависимый процесс. Однако проблемы с памятью могут наблюдаться и у молодых людей, и даже детей. На качество памяти в течение жизни влияет ряд негативных факторов: стрессы и тревога, нарушения сна (хроническое недосыпание или инсомния), дефицит витаминов и микроэлементов вследствие неполноценного питания, злоупотребления алкоголем и курения.

Самой распространенной причиной когнитивных нарушений и деменции является цереброваскулярная патология.

Принципы профилактики нарушений памяти и других когнитивных функций схожи с таковыми профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и заключаются в устранении или контроле таких факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, злоупотребление алкоголем, гиперхолестеринемия, избегание стрессов, поддержание оптимальной массы тела и состояния эндотелия сосудистой стенки посредством регулярных физических нагрузок и элементарных диетических ограничений. Но жизнь современного человека часто несовместима с принципами здорового питания, полна стрессов, перегружена информацией и не требует физических нагрузок. Более того, пациенты часто не хотят слышать от врача рекомендации по коррекции образа жизни, а ищут другого специалиста, который все же назначит медикаментозное лечение.

Примером безопасного комплексного лекарственного средства, которое может применяться для профилактики и терапии когнитивных нарушений разной этиологии, является препарат Витрум Мемори. В одной таблетке Витрум Мемори содержится 60 мг стандартизованного экстракта листьев гинкго билоба (в его составе — 14,4 мг флавоноидных гликозидов и 3,6 мг терпеновых лактонов), 15 мг оксида цинка, 1,5 мг тиамин мононитрата (витамин В<sub>1</sub>), 1,7 мг рибофлавина (витамин В<sub>2</sub>), 2 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В<sub>6</sub>), 60 мг аскорбиновой кислоты (витамин С).

Гинкго двулопастный (латинское название — Ginkgo biloba) — реликтовое растение, сохранившееся с Мезозойской эры (около 250 млн лет) и получившее свое название благодаря характерной двулопастной форме листьев. Современные лекарственные препараты и пищевые добавки на его основе появились около 40 лет назад в результате детального изучения химического состава и спектра фармакологической активности экстракта из листьев растения. Экстракт содержит более 40 активных веществ, основными из которых являются флавоноидные гликозиды (проантоцианидины, кверцетин, кемпферол) и терпеновые лактоны, получившие название «гинктолиды» и «билобалиды».

Гинкго оказывает выраженное вазодилатирующее действие, увеличивает мозговую кровоток, поступление глюкозы и кислорода в мозговую ткань. Уменьшая капиллярную проницаемость, компоненты экстракта оказывают противоотечное действие как в отношении ЦНС, так и периферических тканей.

Важным свойством экстракта является способность улучшать венозный отток, что отличает препараты на основе гинкго от подавляющего большинства вазотропных средств.

Флавоноиды гинкго являются мощными антиоксидантами: способны нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, ингибировать перекисное окисление липидов, в том числе мембран нейронов.

Нейромедиаторный эффект гинкго заключается в активации холинергической передачи

нервных импульсов, в частности стимуляции обратного захвата ацетилхолина в участках мозга, напрямую связанных с когнитивными и психоэмоциональными функциями. Витамины группы В — тиамин (В<sub>1</sub>) и пиридоксин (В<sub>6</sub>) — в научной литературе обозначаются как «нейротропные» или «нейротрофические», поскольку играют важную роль в обеспечении функций нервной системы.

Тиамин — важнейший компонент системы проведения нервного импульса, который способствует активации хлорных каналов мембран нервных клеток, а также необходим для формирования структуры нейрональных мембран и обеспечения аксонального транспорта.

Витамин В<sub>2</sub> входит в состав флавиновых ферментов, которые принимают участие в переносе ионов водорода в дыхательном цикле митохондрий и образовании АТФ. Этот витамин важен для обеспечения клетки энергией, которая необходима и для процессов памяти.

Витамин В<sub>6</sub> служит кофактором для реакций синтеза и разрушения нейромедиаторов — катехоламинов, гистамина, дофамина, γ-аминомасляной кислоты, превращения триптофана в никотиновую кислоту и серотонин. Также пиридоксин играет важную роль в синтезе сфингомиелина миелиновой оболочки нервов.

Витамин С нормализует проницаемость капилляров, обладает собственным антиоксидантным потенциалом и необходим для активации других антиоксидантных ферментов организма.

Микроэлемент цинк также обладает свойствами антиоксиданта, в составе ферментов вместе с витамином В<sub>6</sub> принимает участие в синтезе ненасыщенных жирных кислот и белков, регулирует усвоение витаминов. Цинк принимает активное участие в регуляции связей между нейронами гиппокампа — структуры мозга, ответственной за консолидацию процессов памяти.

В Украине зарегистрированы следующие показания к применению препарата Витрум Мемори:

- дисциркуляторная энцефалопатия разной этиологии;
- деменция, в том числе у пациентов с болезнью Альцгеймера;
- нарушения микроциркуляции и периферического кровообращения;
- нейросенсорные нарушения, в том числе головокружение, шум в ушах, гипоакузия.

Таким образом, Витрум Мемори может не только служить средством восполнения дефицита нейротропных нутриентов, но и применяться для терапии цереброваскулярных заболеваний, которые являются причиной когнитивных нарушений, и других синдромов, связанных с нарушением микроциркуляции.

Регистраційне посвідчення МОЗ України № UA/5749/01/01



Інформація про лікарські засоби для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Підготував **Дмитрий Молчанов**

