

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ДЛЯ ПОЛІПШЕННЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ІНСУЛЬТОМ/ТРАНЗИТОРНОЮ ІШЕМІЧНОЮ АТАКОЮ: НАУКОВЕ ПОЛОЖЕННЯ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ БОРОТЬБИ З ІНСУЛЬТОМ

К.В. Антоненко¹, Ю.В. Фломін², Т.В. Гетьман³, Д.В. Лебединець⁴, Л.І. Соколова¹,
О.М. Червонописька², М.А. Тріщинська⁵, О.С. Цуркаленко⁶, Ю.М. Ворохта⁷

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

² Медичний центр "Універсальна клініка "Оберіг", м. Київ

³ Державна установа "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України, м. Київ

⁴ Клінічна лікарня "Феофанія" ДУС, м. Київ

⁵ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

⁶ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

⁷ Медичний центр "Експерт Хелс", м. Одеса

Резюме. Пацієнти з фібриляцією передсердь (ФП), які перенесли ішемічний мозковий інсульт (ІМІ) чи транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають високий ризик розвитку повторного інсульту та інших судинних подій. Кардіоемболічний інсульт асоціюється з вищим ризиком смерті, інвалідності та низької якості життя у порівнянні з іншими підтипами ІМІ. Метою даного наукового положення було розглянути сучасні можливості діагностики та лікування ФП та сформулювати висновки і практичні рекомендації щодо поліпшення вторинної профілактики у пацієнтів з ІМІ/ТІА. Згідно з сучасними настановами, у пацієнтів з ФП та ІМІ/ТІА при виборі засобів для вторинної профілактики повторного інсульту та інших судинних подій слід віддавати перевагу прямим пероральним антикоагулянтам (ПОАК) перед антагоністами вітаміну К (АВК). Лікування ПОАК доцільно розпочинати у проміжку між 4-м та 14-м днем після появи перших проявів ІМІ, але до виписки пацієнта з лікарні. Обираючи з ПОАК, слід зважати на результати лабораторних досліджень пацієнта (печінкові та ниркові проби) та дані досліджень ефективності та безпеки лікування кожним з трьох лікарських засобів, що зареєстровані в Україні (апіксабан, дабігатран та ривароксабан). Модифікація способу життя, контроль основних факторів ризику та належне лікування супутніх захворювань є важливими складовими лікування пацієнтів з ФП. Ефективне профілактичне лікування пероральними антикоагулянтами є важливим не тільки для профілактики ІМІ та внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК), але й для запобігання деменції.

Абревіатури:

АВК антагоніст вітаміну К
АГ артеріальна гіпертензія
АКТ антикоагулянтна терапія
ВЧК внутрішньочерепний крововилив
ДІ довірчий інтервал
ЕКГ електрокардіограма
ІМІ ішемічний мозковий інсульт
МНС міжнародне нормоване співвідношення
ПОАК прямий пероральний антикоагулянт
СЕ системна емболія
ТІА транзиторна ішемічна атака
ФП фібриляція передсердь
ЦД цукровий діабет
ШКФ швидкість клубочкової фільтрації (розрахункова)

Актуальність проблеми

Інсульт залишається однією з провідних причин смерті та функціональної неспроможності серед дорослих. Щороку у світі реєструється близько 12–12,5 млн. мозкових інсультів, і близько чверті з них є повторними. Від інсульту помирають понад 6,5–7 млн. осіб на рік, проте більшість мозкових інсультів не є смертельними, і на сьогоднішній день на планеті є більше 80 млн. людей, які живуть з наслід-

ками мозкового інсульту (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) [23, 30, 65].

Поширеність фібриляції передсердь (ФП) серед населення Європи становить 1–2% [16, 88]. Зважаючи на збільшення частоти ФП з віком і постаріння населення, прогнозується, що кількість людей з ФП у Європі до 2060 року сягне 17,9 млн [52]. У осіб з ФП ризик мозкового інсульту у 5 разів вищий, ніж у їх однолітків без ФП. Ризик пов'язаного з ФП інсульту

зростає з 1,5% у пацієнтів віком 50–59 років до 23,5% у пацієнтів віком від 80 до 89 років [95]. Отже, ФП є одним з найвагоміших індивідуальних факторів ризику розвитку ішемічного мозкового інсульту (ІМІ), зокрема такого його підтипу, який обумовлений оклюзією великої церебральної судини [63, 77].

Кардіогенна емболія обумовлює до 20–30% усіх ІМІ і вважається однією з провідних причин ішемічних уражень головного мозку [44]. Кардіоемболічний інсульт асоціюється з гіршими результатами лікування, зокрема вищим ризиком смерті або інвалідності, у порівнянні з іншими підтипами ішемічних інсультів [7, 36]. Крім того, для кардіоемболічних інсультів властивий вищий ризик геморагічної трансформації та повторних судинних подій у порівнянні з іншими підтипами ішемічного інсульту [9, 11, 24, 67, 97]. Зокрема, аналіз даних 1029 пацієнтів з інсультом та ФП у дослідженні RAF (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation) свідчив про високий ризик повторної тромбоемболічної події протягом перших 90 днів: у 7,6% пацієнтів розвивалися ІМІ/транзиторна ішемічна атака (ТІА)/системна емболія (СЕ). Крім того, у 3,6% пацієнтів був зареєстрований внутрішньочерепний крововилив (ВЧК) з клінічними проявами, а ще у 1,4% – масивні екстрацеребральні крововиливи [68]. Мета-аналіз досліджень ефективності та безпеки системної тромболітичної терапії при ІМІ продемонстрував, що у порівнянні з некардіоемболічними підтипами ІМІ кардіоемболічний інсульт асоціюється з гіршими результатами лікування, що може бути обумовлено більшим вогнищем інфаркту, гіршим розвитком колатералей та більш щільними тромбами [39]. Є також повідомлення про те, що пацієнти з кардіоемболічним інсультом потребують більш тривалого стаціонарного лікування та мають нижчу якість життя у порівнянні з тими, хто мав інші підтипи інсультів [4, 6].

Призначення антикоагулянтної терапії (АКТ) є ефективним втручанням з метою вторинної профі-

лактики у пацієнтів після інсульту з ФП [49, 84]. Однак, призначаючи таке лікування, нерідко доводиться балансувати між зниженням ризику ішемічних подій та підвищенням ризику кровотеч, зокрема ВЧК. Поява прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) відкрила нову еру в профілактиці та лікуванні тромбоемболічних ускладнень при ФП. Далі ми наводимо короткі огляди доказових даних, які, на нашу думку, можуть допомогти знайти відповіді на важливі питання і приймати оптимальні рішення щодо діагностики та лікування ФП, зокрема з метою вторинної профілактики у пацієнтів з ІМІ або ТІА.

Чи має значення форма ФП (пароксизмальна, персистуюча, постійна) для вибору тактики вторинної профілактики інсульту?

Згідно з сучасними класифікаціями, виокремлюють декілька форм (патернів) ФП: вперше виявлену, пароксизмальну, персистуючу, тривало персистуючу та постійну. При оцінці ризику ІМІ немає істотного значення, яка саме форма ФП була діагностована у пацієнта, – постійна чи пароксизмальна [13, 37, 49]. Більше того, пароксизмальна форма ФП протягом 5 років переходить у персистуючу чи постійну у чверті, а протягом 10 років – у третини пацієнтів [70]. До факторів, які асоціюються з прогресуванням ФП, відносять похилий вік, мітральну регургітацію, дилатацію лівого передсердя, аортальний стеноз, гіпертрофію лівого шлуночка [70].

Які шкали використовуються для оцінки ризику інсульту у пацієнтів з ФП?

З метою визначення оптимальної тактики щодо профілактики інсульту у пацієнтів з ФП рекомендовано оцінити ризик інсульту за клінічною шкалою, яка враховує основні фактори ризику ІМІ: вік, стать, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), серцева недостатність, мозкові інсульти в анамнезі та захворювання периферичних артерій, – такою як CHA₂DS₂-VASc (табл. 1). При оцінці ≥ 1 бала у чолові-

Літери абрєвіатури	Розшифровка	Опис фактору ризику інсульту	Бали
C	Congestive heart failure	Хронічна серцева недостатність, або систолічна дисфункція лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка <40%), або гіпертрофічна кардіоміопатія	1
H	Hypertension	Артеріальна гіпертензія або проведення антигіпертензивної терапії	1
A2	Age	Вік ≥ 75 років	2
D	Diabetes mellitus	Цукровий діабет, застосування пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну чи рівень глюкози у крові натще >125 мг/дл (7 ммоль/л)	1
S2	Stroke/TIA/TE	Інсульт/ТІА/СЕ у минулому	2
V	Vascular disease	Інфаркт міокарду в анамнезі, атеросклероз периферичних артерій, атеросклероз аорти	1
A	Age 65–74 years	Вік 65–74 років	1
Sc	Sex category (Female)	Жіноча стать	1

Примітки. TIA – transient ischemic attack, TE – thromboembolic events, TIA – транзиторна ішемічна атака, CE – системна емболія.

ків та ≥ 2 балів у жінок слід розглянути лікування антикоагулянтами, а у разі оцінки ≥ 2 балів у чоловіків чи ≥ 3 балів у жінок воно наполегливо рекомендоване [37]. На сьогодні шкала CHA₂DS₂-VASc – це основний інструмент для визначення імовірності інсульту в осіб із ФП, який відіграє ключову роль у виборі антитромботичної терапії у первинній профілактиці, але не має такого великого значення для вторинної профілактики інсульту, оскільки високий ризик характерний для усіх пацієнтів із ФП та перенесеним інсультом або ТІА, адже за наявності інсульту чи ТІА у минулому оцінка за CHA₂DS₂-VASc становить, як мінімум, 2 бали. Як свідчать результати досліджень, інсульт в анамнезі підвищує ризик розвитку повторного інсульту в 2,5 рази [85]. Важливо також оцінити ризик кровотеч за допомогою сучасної шкали, такої як HAS-BLED (табл. 2). Проте навіть підвищений ризик кровотеч не може вважатися достатньою підставою для відмови від профілактичного лікування антикоагулянтами у пацієнтів з ФП та підвищеним ризиком інсульту у разі відсутності абсолютних протипоказань [37]. Натомість у разі підвищеного ризику геморагічних ускладнень слід вжити усі можливі заходи для його зниження за рахунок модифікованих факторів ризику та рекомендувати частіші візити для повторних оглядів.

Як діагностувати ФП у пацієнтів після інсульту? Як довго проводити моніторинг?

У 15–20% випадках ФП вже було діагностовано до того, як у пацієнта трапився інсульт [41]. У решти пацієнтів, крім реєстрації електрокардіограми (ЕКГ), з метою скринінгу щодо ФП, як правило, проводиться тривалий моніторинг серцевого ритму. Запис ЕКГ протягом 1–7 днів дозволяє виявити додатково близько 20% пацієнтів, які мають пароксизмальну форму ФП [85]. В окремих випадках (наприклад,

у разі клінічної картини емболічного інсульту з невідомим джерелом емболів) використовується довготривалий моніторинг ЕКГ (від 3 до 12 міс.). Згідно з існуючими клінічними рекомендаціями, термін моніторингу при криптогенному інсульті становить від 72 год до 30 днів [37, 46]. У низці рандомізованих досліджень (EMBRACE, CRYSTAL AF та FIND-AF_{randomised}) була продемонстрована залежність частоти ФП від тривалості спостереження [32, 81, 93]. Так, в дослідженні CRYSTAL AF за допомогою кардіомонітора, що імплантується, встановленого в перші 3 міс після інсульту, в результаті моніторингу впродовж 6 міс. ФП була виявлена у 8,9% пацієнтів у порівнянні з 1,4% осіб при стандартному обстеженні, після моніторингу протягом 1 року – у 12,4% та 2,0% пацієнтів, після 3 років – у 30% та 3% пацієнтів, відповідно [81].

Зовнішні реєстратори ЕКГ першого покоління (холтерівські монітори) дають можливість реєструвати ЕКГ у двох, трьох чи дванадцяти відведеннях протягом періоду до 14 днів. Втім, ці реєстратори є недостатньо чутливими у виявленні пароксизмальної форми ФП та незручними для пацієнтів (рис. 1).

Новіші реєстратори подій першого покоління активуються пацієнтом при розвитку симптомів, з металевими чи текстильними електродами у вигляді приставок для смартфона, годинника, ручки, браслетів, поясу, тощо; в деяких з них наявні вбудовані валідизовані алгоритми автоматичного виявлення ФП (AliveCor KardiaMobile, AliveCor KardiaBand, AliveCor My Diagnostic (<https://www.alivecor.com>), Omron Heart Scan (<https://omronhealthcare.com/ekg>), Zenicor (<https://zenicor.com>), Apple Watch Series 4, Series 5, Series 6 (<https://support.apple.com/en-us/HT208955>), Verily (<https://verily.com/solutions/afib>)). Вищезазначені реєстратори є портативними, вони не забезпечують постійний моніторинг ЕКГ для виявлення без-

Таблиця 2. Шкала HAS-BLED

Літери аббревіатури	Розшифровка	Опис фактору ризику інсульту	Бали
H	Hypertension	Артеріальна гіпертензія (САТ >160 мм рт.ст.)	1
A	Abnormal renal/liver function	Печінкова недостатність (важке хронічне захворювання чи збільшення рівня білірубіну у більше ніж в два рази, підвищення рівня АСТ/АЛТ більше ніж втричі вище верхньої межі норми)	1
		Ниркова недостатність (діаліз, трансплантація нирок чи креатинін >200 мкмоль/л)	1
S	Stroke	Інсульт в анамнезі	1
B	Bleeding history or predisposition	Кровотечі в анамнезі, анемія або важка тромбоцитопенія	1
L	Labile INR	Лабільне МНС (нестабільне/високе чи в терапевтичному діапазоні <60% часу)	1
E	Elderly	Вік >65 років	1
D	Drugs/alcohol concomitantly	Прийом ліків, які підвищують ризик кровотеч/Надмірне вживання або зловживання алкоголем (стосується значного споживання (наприклад, >14 одиниць на тиждень, коли клініцист визначає, що це вплине на здоров'я або спричинить ризик виникнення кровотечі)).	1
			1

Примітки. АЛТ – аланінамінотрансфераза. АСТ – аспартатамінотрансфераза. МНС – міжнародне нормоване співвідношення. INR – international normalized ratio.



Тонometr для вимірювання тиску осцилометричним методом, яке здійснюється пацієнтом (чи медичним працівником)

Пальпація пульсу, аускультация



Короткочасна реєстрація ЕКГ із ритмограмою за допомогою смартфона або спеціального під'єданого пристрою, яка здійснюється пацієнтом (або медичним працівником)



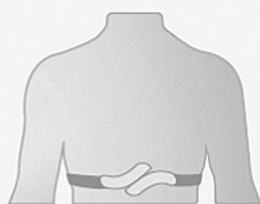
Фотоплетізограма на смартфоні, яка здійснюється пацієнтом



Напівбезперервна фотоплетізограма на смарт-годиннику або натільному пристрої



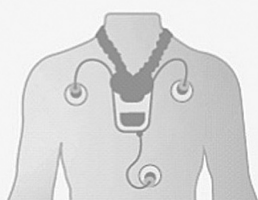
Короткочасна реєстрація ЕКГ на смарт-годиннику, яка ініціюється напівбезперервною фотоплетізограмою з негайним сповіщенням про порушений ритм або симптоми



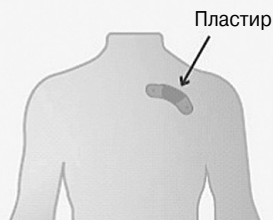
Натільні ремені для безперервних записів



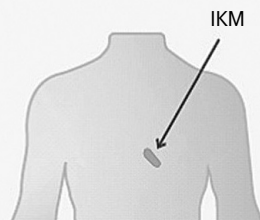
Телеметричний контроль в інсультному відділенні/лікарні



Тривалий холтеровський моніторинг



Пластери для тривалого моніторингу ЕКГ протягом 1–2 тижнів



Імплантовані кардіомонітори

Рисунок 1. Системи, що використовуються для скринінгу на виявлення ФП:

пальпація пульсу, автоматизовані монітори АТ, пристрої для ЕКГ, пристрої для фотоплетізографії, інші датчики (із використанням сейсмокардіографії, акселерометрів, гіроскопів, тощо), що застосовуються в додатках для смартфонів, наручних ремінцях і годинниках. Епізодичне виявлення ФП за допомогою смарт-годинників можливе за допомогою записів фотоплетізографії або ЕКГ. Смарт-годинники та інші "натільні пристрої" здатні пасивно вимірювати частоту пульсу на зап'ясті за допомогою оптичного датчика для фотоплетізографії і повідомляти користувача про порушення пульсу (на основі певного алгоритму для виявлення ФП, який аналізує нерегулярність і змінність пульсу) [37].

симптомної ФП. Перевагою використання смарт-годинників, фітнес-трекерів є швидка реєстрація короткого запису ритму, оцінка пацієнтом свого ритму в домашніх умовах. Дані ЕКГ можуть бути негайно передані для автоматичної інтерпретації, або за необхідності пацієнт може отримати розшифровку від спеціаліста. До недоліків використання цих засобів відносять наявність електричних артефактів під час запису у пацієнтів з тремором, можливі помилки під час автоматичної інтерпретації без оцінки запису клініцистом. Для деяких типів мобільних приладів на сьогоднішній день існують обмеження в плані їх діагностичної значущості. Наприклад, технологія Apple Watch не може достовірно оцінити ЕКГ при ФП, якщо частота пульсу >150 або <50 уд./хв, (https://www.apple.com/healthcare/docs/site/Apple_Watch_Arrhythmia_Detection.pdf), тому за рекомендацією Управління з контролю харчових продуктів та ліків США (Food and Drug Administration – FDA), її краще використовувати в осіб з раніше не діагностованою ФП, як первинний скринінговий метод. Як зазначають автори нещодавнього Консенсусу експертів з проблеми контролю аритмій з допомогою цифрових технологій, "необхідно пам'ятати, що при застосуванні технології "розумних годинників" ЕКГ діагностика ФП є попередньою та не може слугувати основою для прийняття будь-яких клінічних рішень без оцінки запису ЕКГ спеціалістом" [90].

Циклічні реєстратори подій, що призначені для безперервного носіння протягом періоду до 4 тижнів, активуються пацієнтом при появі симптомів або – при автоматичній детекції подій – дозволяють зареєструвати епізод тривалістю до декількох годин ("цикл запису подій"). У разі відсутності події запис не зберігається.

До другого покоління зовнішніх реєстраторів ЕКГ відносять компактні одноразові та багаторазові пластинні монітори: ZioPatch (<https://www.irhythmtech.com>), Medtronic SEEQ (<https://global.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/us-en/hcp/diagnostics/documents/seeq-mct/ie/seeq-ecm-overview-presentation-201501791b-ie.pdf>), Carnation Ambulatory Monitor (<https://www.bardyd.com/solutions/cam>), Samsung S-Patch (<https://www.samsungsds.com/eu/cardio/cardio.html>), LP1100 Life Signal Patch (<https://lifesignals.com/products-services>) тощо, які призначені для безперервного моніторингу ЕКГ в одному відведенні (можливо, підключення додаткових електродів для отримання 2 та 3 відведень), протягом періоду від 3 днів до 4 тижнів з подальшим зчитуванням інформації в кабінеті лікаря чи дистанційною передачею даних через Інтернет. Вони надійно фіксовані на шкірі та водонепроникні, що забезпечує можливість для тривалого дослідження та отримання запису задовільної якості [1].

Окрім неінвазивних методів виявлення ФП, в клінічній практиці нерідко необхідно пролонговане моніторування, особливо у пацієнтів з криптогенним інсультом. Традиційні катетер-вставні монітори на сьогоднішній день замінені на підшкірні прилади, які розміщуються через розріз розміром <1 см та дають змогу проводити безперервний моніторинг аж до

3-х років. Сумісність з МРТ, автоматичне виявлення аритмії та сповіщення на вимогу пацієнта сигналом, можливість завантаження даних за відсутності інтернету є перевагами монітору. Кардіомонітор, що імплантується, Reveal-LINQ (<https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/cardiac-monitors/reveal-linq-icm.html>) добре переноситься, малий і легкий, з низьким коефіцієнтом ускладнень (в дослідженні CRYSTAL AF частота видалення через потрапляння інфекції чи ерозії становила 2,4%). Додаткове використання пристрою MyCareLink (<https://www.medtronic.com/us-en/patients/treatments-therapies/remote-monitoring/available-monitors/myscarelink-patient.html>) дає змогу відправляти дані з кардіомонітора Reveal-LINQ, що імплантується, лікарю на комп'ютер або телефон, не виходячи з дому.

Кому показаний пролонгований моніторинг ЕКГ?

Відібрати оптимальних кандидатів для пролонгованого моніторингу ЕКГ теоретично можливо за допомогою факторів ризику та біомаркерів ФП. Разом з тим, багато факторів ризику ФП, зокрема похилий вік та АГ, також асоціюються з розвитком атеросклеротичного процесу [7].

Вища ймовірність виявлення першого епізоду ФП після ІМІ пов'язана з наявністю наступних чинників: вік ≥ 75 років; ≥ 480 надшлуночкових екстрасистол за добу; наявність епізодів суправентрикулярної тахікардії тривалістю ≥ 20 серцевих циклів; рівень натрійуретичного пептиду >100 пг/мл або NT-proBNP >400 пг/мл; діаметр лівого передсердя >46 мм; артеріо-артеріальна емболія як імовірний механізм інсульту; криптогенний інсульт або емболічний інсульт з невстановленим джерелом емболів; інші кардіальні захворювання [87]. Тому після базового 72-годинного моніторингу ЕКГ доцільно провести стратифікацію ризику ФП з урахуванням зазначених чинників, і у разі високої ймовірності ФП наступним етапом може бути проведення неінвазивного ЕКГ-моніторингу тривалістю не менше 7 днів [2, 10, 34].

Допомогти виявити пацієнтів з ФП також можуть клінічні особливості та результати нейровізуалізації. Великі серцеві тромби, багаті на фібрин, як правило, мігрують в судини великого чи середнього калібру, що призводить до проксимальної оклюзії мозкових артерій і формування територіального інфаркту, або до фрагментації ембола та емболії дистальних кіркових гілок. Отже, типовими рисами кардіоемболічного інсульту є прояви раптової оклюзії великої мозкової артерії (значна тяжкість неврологічного дефіциту вже на початку захворювання, наявність парезу погляду і кіркових порушень, таких як афазія, неглект) та певні радіологічні особливості (рис. 2) [13]. Нейровізуалізаційні ознаки кардіоемболічних інсультів включають досить великі (територіальні) інфаркти мозку, інфаркти клиноподібної форми з залученням кори, стріатокапсулярні інфаркти, ізольовані інфаркти у басейні задньої мозкової артерії, що проявляються геміанопсією, множинні дистальні інфаркти в межах басейну мозкової артерії або на межі басейнів двох мозкових артерій, а також

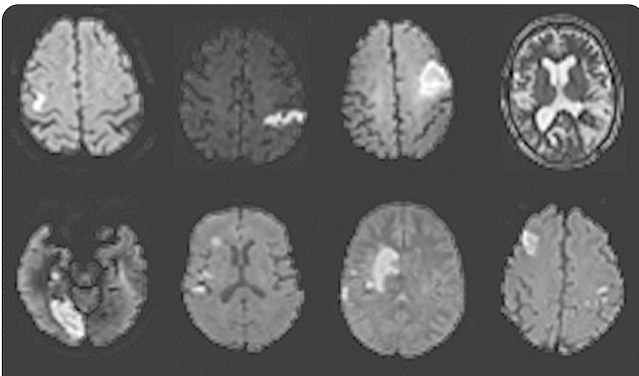


Рисунок 2. МРТ-ознаки гострого інфаркту, пов'язаного з кардіогенною емболією.

Верхній ряд, зліва-направо: дифузійно-зважені зображення при ізольованому кірковому інфаркті, невеликому клиноподібному переважно кірковому інфаркті та кортикально-субкортикальному інфаркті середніх розмірів; T2-зважене зображення при великому клиноподібному інфаркті з зонами гіпоінтенсивності, що вказує на його геморагічну трансформацію.

Нижній ряд, зліва-направо: інфаркт у басейні задньої мозкової артерії; множинні кіркові та підкіркові інфаркти у басейні правої середньої мозкової артерії; стріато-капсулярний інфаркт з додатковими дрібними інфарктами у басейні правої середньої мозкової артерії (ймовірно, в результаті минулої оклюзії М1 сегмента, з наступною фрагментацією та дистальною емболізацією тромбів); множинні двобічні ураження півкуль мозку [13].

інфаркти з одночасним ураженням обох каротидних чи каротидного та вертебробазиллярного басейнів [80]. Кардіогенна емболія також асоціюється з вищою частотою геморагічної трансформації інфаркту, оскільки "червоні" (багаті на фібрин) серцеві тромби мають схильність до фрагментації, яка супроводжується реперфузією. Однак жодна з цих ознак не є специфічною для кардіоемболічного підтипу інсульту: навіть підкірковий інфаркт, який має усі ознаки лакунарного, може виникнути внаслідок кардіогенної емболії [14]. Мета-аналіз 30 досліджень продемонстрував, що частота виявлення ФП протягом 7 днів від появи симптомів не відрізнялась у пацієнтів, яких за клініко-радіологічними характеристиками віднесли до груп з оклюзією дрібною чи великою судини [19]. Отже, зважаючи на відсутність надійних лабораторних та нейровізуалізаційних біомаркерів, доцільно проводити пролонгований моніторинг серцевого ритму у всіх пацієнтів з криптогенним інсультом, особливо у разі емболічного інсульту з невизначеним джерелом емболів [13].

Згідно з нещодавною настановою АНА/АСА з вторинної профілактики інсульту (2021), у пацієнтів з криптогенним інсультом, які не мають протипоказань до антикоагулянтної терапії, для виявлення ФП має сенс проводити тривалий моніторинг ритму за допомогою мобільної кардіотелеметрії, кардіомоніторів, що імплантуються, або інших підходів [49].

Які антитромботичні засоби слід використовувати у пацієнтів з ФП та ІМІ чи ТІА з метою вторинної профілактики інсульту, системної емболії та інших судинних подій, відповідно до чинних клінічних настанов?

У пацієнтів з ФП та ІМІ/ТІА в анамнезі з метою вторинної профілактики будь-яких подій не рекомендовано використовувати будь-які антитромбоцитарні засоби, як у режимі монотерапії, так і у комбінаціях [50].

У пацієнтів з ФП та ІМІ/ТІА в анамнезі призначення антагоністів вітаміну К (АВК) з підтримання міжнародного нормованого співвідношення* (МНС) від 2,0 до 3,0 є більш ефективним, ніж лікування антитромбоцитарними засобами для вторинної профілактики всіх судинних подій [50].

У пацієнтів з ФП та ІМІ/ТІА в анамнезі для вторинної профілактики всіх несприятливих подій слід надавати перевагу ПОАК перед АВК [37, 42, 50].

Коли розпочинати медикаментозне лікування антикоагулянтами у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом?

У клінічній настанові Європейської організації інсульту (European Stroke Organisation – ESO) з антитромботичної терапії з метою вторинної профілактики ішемічного інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з інсультом/ТІА та ФП зазначено, що поки неможливо дати чіткі рекомендації відносно оптимального терміну початку лікування антикоагулянтами після інсульту/ТІА [50]. Водночас автори настанови з лікування гострого ішемічного інсульту Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту (American Heart Association/American Stroke Association – АНА/АСА) наголошують, що у більшості випадків резонним є початок лікування у проміжку між 4-м та 14-м днем після появи неврологічних симптомів [74]. Результати обсерваційного дослідження RAF-NOACs також свідчили, що найкраще розпочинати лікування ПОАК в період між 3-м та 14-м днем від моменту розвитку симптомів ІМІ, оскільки у разі початку прийому ПОАК саме у цей період була документована найнижча частота ішемічних та геморагічних ускладнень [69].

На практиці час початку антикоагулянтної профілактики зазвичай визначають з урахуванням тяжкості інсульту, розміру інфаркту мозку, результатів нейровізуалізації, ризику повторного інсульту та геморагічної трансформації, віку пацієнта та супутніх захворювань. Експерти Європейської асоціації серцевого ритму (European Heart Rhythm Association – EHRA) рекомендують у пацієнтів з ФП та ТІА розпочинати терапію ПОАК вже через 1 добу. У пацієнтів з кардіоемболічним ішемічним інсультом та легким неврологічним дефіцитом (за відсутності погіршення стану або при клінічному покращенні) терапію

* В україномовній літературі часто зустрічається використання терміну "міжнародне нормалізоване співвідношення". Ми вважаємо його некоректним з наступних міркувань. Поняття, що ми тут розглядаємо, походить від англійського "international normalized ratio". Англійське слово "normalize" може бути перекладене кількома способами, зокрема (1) приводити в норму, нормалізувати; робити нормальним, звичайним; упорядковувати; стабілізувати; нормалізуватися; приходити в норму, або (2) приводити до норми, стандартизувати; нормувати. Оскільки в контексті використання даного медичного терміну очевидно, що йдеться саме про другий з наведених варіантів, ми вважаємо за коректне використання терміну "міжнародне нормоване співвідношення".

ПОАК рекомендується починати через 3–4 доби від початку захворювання. У пацієнтів з кардіоемболічним ішемічним інсультом та неврологічним дефіцитом помірної тяжкості лікування ПОАК слід розпочинати через 6–8 діб від початку захворювання, але впродовж 24 год. перед першою дозою ПОАК слід виключити значну геморагічну трансформацію (паренхіматозну гематому) за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. У пацієнтів з тяжким інсультом, великим вогнищем інфаркту мозку, значною геморагічною трансформацією інфаркту мозку терапію ПОАК слід розпочинати через 12–14 днів, виключивши напередодні значну геморагічну трансформацію [86].

Схожі рекомендації запропонували Seiffge та співавт. (2019): терапію ПОАК рекомендовано розпочинати протягом ≤ 14 діб з моменту розвитку інсульту після виключення значної геморагічної трансформації інфаркту мозку. При цьому для хворих з інсультом легкої та середньої тяжкості (початкова оцінка за шкалою NIHSS=3–8 балів) призначення ПОАК протягом перших 4–5 днів від моменту розвитку інсульту, ймовірно, є безпечним. Для пацієнтів з важким інсультом терапію ПОАК рекомендовано розпочинати пізніше. Важливо зазначити, що, перед призначенням ПОАК бріджінг-терапія (попередній прийом гепаринів низької молекулярної маси) не рекомендована [83].

De Marchis та співавт. (2021) наголошують на тому, що емпіричне правило призначення антикоагулянтів "1-3-6-12" (у 1-й день після ТІА, на 3-й день після легкого інсульту, на 6-й день після інсульту середньої тяжкості та на 12-й день після тяжкого інсульту) не має достатньої доказової бази та має бути переглянуте. Відповідно до результатів останніх обсерваційних досліджень, середній термін для призначення ПОАК від появи перших симптомів інсульту становив 5–11 днів з подальшим спостереженням за пацієнтами щонайменше протягом 3 місяців [60]. При цьому ризик геморагічної трансформації варіював від 0,6%/рік до 6,4%/рік. Попри такий ранній початок терапії ПОАК, ризик ВЧК виявився втричі нижчим за ризик повторного ІМІ (2,2% у порівнянні з 6,6%, відповідно).

Незважаючи на те, що маленьке (N=91) клінічне випробування ARREST було завершено достроково після виходу у 2019 році настанови American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS), де було чітко зазначено, що у пацієнтів з ФП слід надавати перевагу ПОАК перед варфарином, його попередні результати були досить обнадійливими. Призначення апіксабану через 0–3 дні після ТІА, на 3–5 день у пацієнтів з дрібними інфарктами мозку (розміром до 1,5 см), на 7–9 день у пацієнтів з вогнищами середніх розмірів ($\geq 1,5$ см, крім уражень усієї кіркової частини басейну передньої, середньої чи задньої мозкової артерії) з метою вторинної профілактики інсульту виявилось безпечнішим за призначення варфарину у більш пізні терміни (через 1 тиждень після ТІА або через 2 тижні після появи симптомів інсульту) [54]. Проте через малу кількість учасників відмінності між група-

ми у дослідженні ARREST не досягли рівня статистичної значущості, тому потенційну ефективність раннього початку лікування ПОАК необхідно підтвердити у більших клінічних випробуваннях.

На сьогоднішній день тривають декілька рандомізованих клінічних випробувань (ELAN, TIMING, OPTIMAS, START), у яких тестуються ефективність та безпека раннього початку лікування ПОАК у порівнянні з більш пізнім їх призначенням. Перші результати цих досліджень очікуються восени 2021 року.

Якому пероральному антикоагулянту та за яких умов слід надати перевагу у вторинній профілактиці ішемічного інсульту?

А) Варфарин

Ефективність та безпека використання АВК (як правило, варфарину) здебільшого з метою первинної профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною ФП були оцінені шляхом проведення мета-аналізу 5 досліджень. Його результати свідчили, що на тлі терапії АВК зниження відносного ризику становило 64%, що відповідає щорічному зниженню абсолютного ризику всіх інсультів на 2,7%. Якщо ж враховувати лише ІМІ, застосування АВК із коригованим дозуванням (підтримання МНС у межах 2,0–3,0) асоціювалось зі зниженням відносного ризику на 67% [35].

У бірмінгемському дослідженні з вивчення терапії ФП у пацієнтів похилого віку було продемонстровано, що застосування АВК із досягненням цільового рівня МНС=2,0–3,0 мало значні переваги у порівнянні з лікуванням ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75 мг/добу. Так, спостерігалось зниження на 52% частоти первинної кінцевої точки, яка включала фатальний або інвалідизуючий інсульт (ішемічний чи геморагічний), ВЧК або клінічно значущу артеріальну емболію. При цьому ризик серйозних геморагічних ускладнень у групах не відрізнявся [59].

Антикоагулянтна терапія АВК ефективна та безпечна, коли показники МНС перебувають у цільових межах (зазвичай, від 2,0 до 3,0). Якщо значення МНС перевищує 4,0, значно зростає ризик геморагічних ускладнень, зокрема ВЧК. Отже, використання АВК обмежене вузьким "терапевтичним діапазоном", необхідністю частого визначення МНС та корекції дози препарату. Проте за умови тривалого "перебування" в межах "терапевтичного діапазону" варфарин є ефективним засобом профілактики інсульту у пацієнтів із ФП [5]. На сьогодні АВК – єдиний засіб лікування з доведеною безпекою у пацієнтів із ФП, які мають помірний чи тяжкий стеноз мітрального клапана або механічний протез клапана серця [13].

Б) Прямі пероральні антикоагулянти (ПОАК)

Зараз в Україні зареєстровано 3 лікарські засоби з класу ПОАК, які дають можливість здійснювати ефективну профілактику інсульту у пацієнтів з ФП: апіксабан, дабігатран та ривароксабан. Ці препарати відрізняються один від одного своєю фармакокінетикою та профілем взаємодії з іншими лікарськими засобами, а також продемонстрували дещо відмінні

результати як під час рандомізованих клінічних досліджень, так і у реальній клінічній практиці. Разом з тим, кожен з трьох ПОАК істотно знижує ризик інсульту у пацієнтів з ФП у порівнянні з відсутністю лікування чи антиагрегантами, тому вкрай важливо, щоб пацієнтам з ФП та підвищеним ризиком інсульту було призначено лікування одним з цих засобів [18, 31, 49, 56, 71]. Мета-аналіз 4 рандомізованих клінічних випробувань ПОАК продемонстрував значуще зниження ризику ВЧК – приблизно на 50%, а також зниження ризику смерті від усіх причин (приблизно на 10%) у порівнянні з використанням варфарину [79]. Результати обсерваційного дослідження RAF вказують на те, що пацієнти, які отримували лікування тільки одним з ПОАК, мали кращі результати і менший ризик ускладнень у порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування гепаринами низької молекулярної маси перед початком терапії ПОАК [68]. При цьому узагальнений аналіз даних 220 наукових статей, опублікованих у 2000–2018 рр., дозволяє зробити висновок про те, що апіксабан і дабігатран перевершують варфарин, тоді як ривароксабан є подібним до варфарину при використанні з метою профілактики інсульту при ФП [57].

Окремим питанням, що заслуговує на ґрунтовний розгляд, є лікування антикоагулянтами окремих груп пацієнтів, ведення яких вимагає особливої уваги, оскільки у них вища частота як тромбоемболічних, так і геморагічних ускладнень. Велике данське когортне дослідження за участю пацієнтів з ФП і хронічною хворобою нирок (n=132–372) продемонструвало, що при хронічній нирковій недостатності спостерігається значне підвищення частоти як кровотеч, так і інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень [64]. При цьому відомо, що ПОАК мають значні відмінності щодо екскреції, зокрема нирками виводиться 85% прийнятої дози дабігатрану, 36% – ривароксабану і 27% – апіксабану. У ході аналізу даних підгрупи учасників клінічного випробування ARISTOTLE, у якому вивчалися результати лікування апіксабаном залежно від ниркової функції, було чітко показано, що апіксабан був ефективнішим за варфарин у профілактиці інсульту/СЕ при будь-якій швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та у порівнянні з варфарином асоціювався з меншою кількістю тяжких кровотеч у всіх підгрупах пацієнтів, що були визначені відповідно до ШКФ (>80 мл/хв, >50–80 мл/хв, ≤50 мл/хв) [38]. У настанові АНА/ACC/HRS з лікування пацієнтів з ФП (2019) вказується, що у пацієнтів з ФП, які перебувають на діалізі, для пероральної антикоагуляції доцільно призначати варфарин або апіксабан у стандартній дозі. Проте, згідно з чинною інструкцією для медичного використання апіксабану, затвердженою МОЗ України, клінічний досвід лікування апіксабаном у пацієнтів з кліренсом креатиніну <15 мл/хв або пацієнтів, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (ШКФ 15–29 мл/хв), а також у осіб з рівнем сироваткового креатиніну ≥133 мкмоль/л апіксабан може признача-

тись у дозі 2,5 мг 2 рази на добу [42]. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які отримують лікування ПОАК, слід ретельно спостерігати за нирковою функцією. Частоту повторних контрольних оглядів і відповідних лабораторних досліджень можна приблизно визначити за формулою, в якій значення кліренсу креатиніну необхідно поділити на 10. Отримане число вказує, через скільки місяців необхідно повторити аналізи (наприклад, якщо кліренс креатиніну становить 30 мл/хв., повторне дослідження функції нирок слід провести через 3 місяці) [86].

Найбільш ймовірно, у виборі ПОАК слід керуватися наявними доказами щодо характеристик пацієнта та перевагами кожного із засобів (табл. 3). Так, апіксабан може вважатись засобом вибору для пацієнтів з помірним чи тяжким порушенням ниркової функції (ШКФ нижче 50 мл/хв) або з високим ризиком кровотеч. Призначенню дабігатрану у дозі 150 мг двічі на день, імовірно, слід надавати перевагу у пацієнтів молодшого віку з високим ризиком інсульту та низьким ризиком кровотеч (зокрема, з шлунково-кишкового тракту), а також у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [21]. Дабігатран у дозі 150 мг двічі на день поки залишається єдиним з ПОАК, який у великому клінічному випробуванні RE-LY продемонстрував перевагу над варфарином у зниженні ризику інсульту в цілому, і зокрема ішемічного інсульту [18]. Разом з тим, нещодавно був опублікований мета-аналіз 17 ретроспективних когортних досліджень ефективності та безпечності ПОАК серед пацієнтів з ФП, який продемонстрував, що 1) прийом ривароксабану асоціюється з підвищеним ризиком інсульту чи системної емболії та тяжких кровотеч у порівнянні з дабігатраном; 2) лікування апіксабаном супроводжується меншим ризиком масивних кровотеч, ніж терапія дабігатраном чи ривароксабаном; 3) у порівнянні з лікуванням дабігатраном чи апіксабаном, прийом ривароксабану пов'язаний з підвищеним ризиком ВЧК та шлунково-кишкових кровотеч, тоді як ризик ішемічного інсульту істотно не відрізнявся при лікуванні будь-яким з цих трьох лікарських засобів [98].

Шкода від бріджинг-терапії

Призначення гепаринів низької молекулярної маси перед початком лікування ПОАК призводить до підвищеного ризику симптомних ВЧК (відношення шансів 2,74; 95% довірчий інтервал (ДІ), 1,01–7,42) на тлі незмінного рівня повторних ішемічних подій (відношення шансів 1,23; 95% ДІ, 0,63–2,40) [96]. Висновки зазначеного вище дослідження співпадають із результатами попереднього багатоцентрового когортного дослідження, в якому бріджинг гепаринами низької молекулярної маси також асоціювався з гіршими результатами лікування у порівнянні з монотерапією ПОАК [68].

Зменшена доза ПОАК

RE-LY та ENGAGE-AF були єдиними клінічними випробуваннями 3-ї фази, де рандомізували пацієнтів у співвідношенні 1:1:1, порівнюючи дві різні дози

Таблиця 3. Характеристика ПОАК (Best та співавт. (2019) [13], у модифікації авторів)

	Аліксабан	Ривароксабан	Дабігатран	Варфарин
Механізм	Інгібітор ф-ру Ха	Інгібітор ф-ру Ха	Прямий інгібітор тромбіну	Антагоніст вітаміну К
Показання	Неклапанна фібриляція передсердь + хоча б один з чинників ризику: <ul style="list-style-type: none"> • Ішемічний інсульт/ТІА • Вік > 75 років • симптомна/набута серцева недостатність • цукровий діабет • артеріальна гіпертензія 	Неклапанна фібриляція передсердь + хоча б один з чинників ризику: <ul style="list-style-type: none"> • Ішемічний інсульт/ТІА • Вік > 75 років • симптомна/набута серцева недостатність • цукровий діабет • артеріальна гіпертензія 	Неклапанна фібриляція передсердь <ul style="list-style-type: none"> • Клапанна фібриляція передсердь • Протезований клапан серця 	
Стандартна доза	5 мг 2 рази на день	20 мг 1 рази на день	150 мг 2 рази на день	Доза підібрана під контролем МНС
Зменшена доза	2,5 мг 2 рази на день (щонайменше 2 з 3 критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> • вік ≥ 80 років, • маса тіла ≤ 60 кг, • рівень креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л. 	15 мг 1 раз на день (кліренс креатиніну 15–49 мл/хв)	110 мг 2 рази на день (для пацієнтів віком ≥ 80 років, на тлі одночасного застосування верапамілу чи підвищеного ризику кровотеч)	
Протипоказання	Клінічно значна кровотеча чи високий ризик ускладнень у вигляді кровотеч			
	<ul style="list-style-type: none"> • кліренс креатиніну < 15 мл/хв • виражена печінкова недостатність • вагітність • годування груддю 	<ul style="list-style-type: none"> • кліренс креатиніну < 15 мл/хв • печінкова недостатність з коагулопатією • вагітність • годування груддю 	<ul style="list-style-type: none"> • кліренс креатиніну < 30 мл/хв • печінкова недостатність, яка очікувано може вплинути на виживаність • вагітність • годування груддю 	Вагітність (перший та третій триместри)
Фармакокінетика	Час ½*: приблизно 12 годин 27% екскреція нирками	Час ½*: 5–13 годин 36% екскреція нирками	Час ½*: 13–18 годин 80% екскреція нирками	Час ½*: 20–60 годин 35% екскреція нирками
Підсумок взаємодії	Унікати: сильних інгібіторів СУР3А4 Р-глікопротеїнів†. Обережно: інші інгібітори СУР3А4/інгібітори Р-глікопротеїнів‡, індуктори СУР3А4§	Унікати: сильних інгібіторів СУР3А4 та інгібіторів Р-глікопротеїнів. Обережно: інші інгібітори СУР3А4/інгібітори Р-глікопротеїнів‡, індуктори СУР3А4§	Унікати: сильних інгібіторів Р-глікопротеїнів#, індукторів Р-глікопротеїну (зменшити дозу: при прийомі верапамілу)††. Обережно: інші інгібітори Р-глікопротеїнів, **	Широкі взаємодії через СУРР450
Часті побічні ефекти	Ускладнення у вигляді кровотеч, нудота	Ускладнення у вигляді кровотеч, свербіж, головний біль	Ускладнення у вигляді кровотеч, диспепсія, біль в животі, діарея	Ускладнення у вигляді кровотеч
Реверсант/засоби для лікування тяжких кровотеч	Андексанет альфа/Концентрат протромбінового комплексу, активоване вугілля	Андексанет альфа/Концентрат протромбінового комплексу	Ідаруцизумаб/гемодаліз, активоване вугілля	Вітамін К/Концентрат протромбінового комплексу, свіжозаморожена плазма

* Час напіввиведення. † Сильні інгібітори як СУР3А4, так і Р-глікопротеїнів: кетоназол, ітраконазол, вориконазол, дроконазол, інгібітори протеази ВІЛ (посилені антикоагулянтний ефект). ‡ Інші інгібітори СУР3А4 та Р-глікопротеїнів (тобто з менш потужним інгібуванням одного або обох шляхів): кларитроміцин, еритроміцин, флуконазол (посилені антикоагулянтний ефект). § Індуктори СУР3А4: рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітон, звіробій (зменшений антикоагулянтний ефект). # Сильні інгібітори Р-глікопротеїнів: як †, також циклоспорин, такролімус та еритроміцин (посилені антикоагулянтний ефект). ** Інші інгібітори Р-глікопротеїнів: верапаміл (обов'язкове зменшення дози дабігатрану), аміодарон, хінідин, кларитроміцин, тикагрелор (посилені антикоагулянтний ефект). †† Індуктори Р-глікопротеїнів: рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітон, метронідазол (посилення дії); фенобарбітон, примідон, карбамазепін, рифампіцин, фенітоїн, азаїопрін, звіробій (послаблення дії); стероїди, невірапін, ритонавір (непередбачувані ефекти); яловича печінка, брокколи, брусельська капуста, листова зелена (високий вміст вітаміну К – послаблення дії). МНС – міжнародне нормоване співвідношення.

ПОАК з АВК у пацієнтів з ФП: у RE-LY дабігатран 150 мг двічі на день і 110 мг два рази на день, у ENGAGE-AF едоксабан 60 мг на день та 30 мг на день [18, 31]. Пацієнти з нормальним станом функції нирок, а також легким або помірним порушенням функції нирок, мали однакові шанси бути рандомізованими в групу, яка отримувала лікування стандартною дозою ПОАК та групу зменшеної дози. Результати RE-LY свідчать, що обидві дози дабігатрану повноцінно вивчені у пацієнтів із порушенням функції нирок, зокрема в діапазоні кліренсу креатиніну від 30 до 50 мл/хв (в RE-LY брали участь 2482 пацієнти з помірною нирковою недостатністю). З огляду на результати дослідження RE-LY, для когорти пацієнтів із ренальною дисфункцією у лікаря є можливість вибрати дозу 150 мг двічі на добу при високому ризику інсульту/СЕ та дозу 110 мг двічі на добу при високому ризику кровотеч ($\text{HAS-BLED} \geq 3$) [18].

Результати мета-аналізу свідчать, що призначення дабігатрану у дозі 110 мг двічі на добу та едоксабану в дозі 30 мг на добу було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту (1,28 (95% ДІ, 1,02–1,60); $p=0,045$), але – як і в разі призначення повних доз – зі зменшеним ризиком розвитку кровотеч порівняно з АВК (0,65 (95% ДІ, 0,43–1,00); $p=0,05$) [79]. Останні нерандомізовані дослідження підтверджують закономірність, що безпідставне зниження дози ПОАК пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту [66].

Крім дослідження RE-LY [18], пацієнти з нирковою недостатністю отримували зменшену дозу ПОАК у клінічних випробуваннях ARISTOTLE (апіксабан 2,5 мг двічі на день, але це було лише 4,7% пацієнтів) [33] та ROCKET AF (ривароксабан у дозі 15 мг один раз на день, 21% учасників) [71].

У клінічній практиці 1 з 8 пацієнтів отримує невідповідні дози ПОАК, тобто відмінні від тих, які зазначені в інструкції до препарату. Дані реєстру ORBIT-AF продемонстрували, що серед 5738 пацієнтів 9,4% пацієнтів отримували менші дози, а у 3,4% пацієнтів було передозування. Низька доза була пов'язана з вищим на 26% ризиком госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань, а передозування – з вдвічі підвищеним ризиком смерті [89]. Ми хочемо наголосити, що неправильне дозування ПОАК, зокрема безпідставне призначення зменшеної дози, є небезпечною практикою, і закликаємо колеґ відмовитись від цього.

Тактика антикоагулянтної терапії після внутрішньочерепного крововиливу (ВЧК)

Рішення про відновлення АКТ після ВЧК має прийматися колеґіально за участі невролога, кардіолога та, за потреби, нейрохірурга. При прийнятті рішення необхідно враховувати комплекс факторів [48]. Аргументами на користь продовження/початку антикоагулянтної терапії протягом 4–8 тижнів після ВЧК є наступні чинники: молодий вік пацієнта, добре контрольована АГ, типовий глибокий гіпертензивний крововилив у ділянці базальних ганґліїв, відсутнє або незначне ураження білої речовини головного мозку,

субдуральна гематома, яка була хірургічно видалена, кліпована чи емболізована мікроспіралями мозкова аневризма, що спричинила субарахноїдальний крововилив, високий ризик ІМІ, крововилив на фоні лікування АВК чи передозування антикоагулянтів. Аргументами проти продовження/початку АКТ вважаються старечий вік пацієнта, неконтрольована АГ, лобарний крововилив, масивний ВЧК, ознаки церебральної амілоїдної ангіопатії, множинні мікрогеморагії у паренхімі мозку, наявність артеріо-венозної мальформації, хронічний алкоголізм, необхідність подвійної антитромбоцитарної терапії (наприклад, після стентування коронарної артерії). В цьому випадку необхідно розглянути можливість оклюзії вушка лівого передсердя [48].

У клінічній настанові Європейського товариства кардіологів (2020) зазначено, що оптимальний час призначення антикоагулянтів після ВЧК невідомий, втім початок лікування має бути відтермінований щонайменше на 4 тижні. У пацієнтів з високим ризиком повторного ВЧК, необхідно розглянути можливість оклюзії вушка лівого передсердя [37].

Мета-аналіз 7 досліджень, в яких проводилося спостереження за пацієнтами з ФП у період від 6 тижнів до 1 року після ВЧК, засвідчив, що ризик розвитку ішемічного інсульту у них вищий, ніж повторного ВЧК [51]. При цьому відсутні РКД високої якості, які б надали дані щодо оптимального часу відновлення/початку антикоагулянтної терапії після ВЧК. Змодельований аналіз оцінив, що загальний ризик інсульту та ВЧК був найнижчий, коли АКТ була відновлена/розпочата через 10 тижнів після гострого ВЧК [22].

Обернення дії антикоагулянтів

Антикоагулянти можуть сприяти збільшенню об'єму гематоми при гострому ВЧК, тому їх дія має бути якомога швидше припинена. Підходи до відновлення гемостазу залежать від типу антикоагулянту. У разі прийому АВК є два основні підходи до усунення антикоагуляції. Перший підхід забезпечує швидший результат і передбачає інфузію концентрату протромбінового комплексу, доза якого залежить від рівня МНС: якщо МНС від 1,3 до 2,0, рекомендована доза становить 10–20 ОД/кг; а при МНС 2,0 – 20–50 ОД/кг маси тіла. Другий підхід, який забезпечує повільне усунення гіпокоагуляції і може використовуватись у разі відсутності концентрату протромбінового комплексу або на додаток до нього, полягає у призначенні свіжозамороженої плазми в дозі 20 мл/кг. Крім того, для запобігання повторному підвищенню МНС доцільно внутрішньовенно ввести 10 мг вітаміну К і призначити моніторинг МНС протягом 12–24 год [15].

Специфічний реверсанти дабігатрану – ідаруцизумаб – при введенні у дозі 5 г шляхом внутрішньовенної інфузії швидко і безпечно нейтралізує дабігатран [15]. Ідаруцизумаб являє собою фрагмент моноклональних антитіл людини (Fab), який зв'язується з дабігатраном з дуже високою спорідненістю (приблизно в 300 разів вищою, ніж зв'язувальна спорідненість дабігатрану до тромбіну). У дослідженні RE-VERSEAD препарат успішно застосовувався у пацієнтів, які отримували

мували лікування дабігатраном, у разі серйозної або небезпечної для життя кровотечі чи потреби в екстреній операції. У подальшому це було підтверджено даними реєстру RE-VECTO. Попри те, що ідаруцизумаб практично повністю усуває антикоагулянтні ефекти дабігатрану вже протягом декількох хвилин, після закінчення інфузії слід продовжувати клінічний та лабораторний моніторинг, оскільки стандартна доза ідаруцизумабу може не повністю нейтралізувати надзвичайно високий рівень дабігатрану (наприклад, у разі передозування або хронічної хвороби нирок) [25]. Більше того, після інфузії ідаруцизумабу з'являється можливість проводити внутрішньовенний тромболізис у пацієнтів, які отримують дабігатран, у разі виникнення у них ішемічного інсульту [12, 20, 45].

Антидот інгібіторів Ха фактору – андексанет альфа – поки недоступний як в Україні, так і у більшості інших країн. Як препарат другої лінії у разі гострої кровотечі на тлі лікування апіксабаном чи ривароксабаном рекомендований 4-х факторний концентрат протромбінового комплексу у дозі 37,5–50 ОД/кг маси тіла [15].

За відсутності специфічних реверсантів для усунення ефекту ПОАК можна застосувати активоване вугілля (реверсант для дабігатрану та апіксабану) [3, 94] та гемодіаліз (усунення ефекту дабігатрану) [3].

Тактика ведення пацієнта з гострим ішемічним інсультом з потенційно інвалідизуючим дефіцитом, який виник на тлі лікування ПОАК

1. Якщо це можливо, слід визначити концентрацію ПОАК у крові пацієнта.
2. Якщо ПОАК у крові відсутній (лабораторно не визначається), слід розглянути питання проведення системного тромболізу та/або тромбектомії.
3. Якщо лікарський засіб у крові виявлений чи його визначення недоступне, але достеменно відомо, що останній прийом ПОАК був >48 год тому і функція нирок нормальна, слід розглянути проведення тромболізу та/або тромбектомії.
4. Якщо ПОАК у крові виявлений або його визначення недоступне, але є антидот (реверсант), слід ввести антидот і розглянути проведення тромболізу та/або тромбектомії після припинення дії ПОАК.
5. Якщо ПОАК у плазмі виявлений і антидоту (реверсанту) немає, але достеменно відомо, що останній прийом антикоагулянту був >4 год тому, і концентрація ПОАК у плазмі <30 нг/мл (апіксабан, ривароксабан, едоксабан), в окремих випадках можна розглянути можливість проведення тромболізу та/або тромбектомії [86].

Після проведення внутрішньовенного тромболізу та у разі розвитку геморагічної трансформації термін відновлення/початку лікування антикоагулянтами залежить від типу геморагічного інфаркту [76]. За наявності геморагічного інфаркту 1-го типу АКТ можна продовжити, як при ішемічному інсульті без геморагічної трансформації, при геморагічному інфаркті 2-го типу прийом ПОАК відтермінується на 3–7 днів, при паренхіматозному крововиливі 1-го типу лікування ПОАК відкладається на 1–3 тижні, а

при паренхіматозному крововиливі 2-го типу – на 4–8 тижнів [21].

Якщо у пацієнта з ФП на тлі лікування ПОАК трапився ІМІ, перехід на інший ПОАК не пов'язаний зі зниженням ризику повторного ішемічного інсульту у порівнянні з продовженням лікування тим самим ПОАК [82].

Взаємозв'язок між способом життя та ФП/інсультом

Виявлення та контроль факторів ризику й супутніх захворювань (АГ, ЦД, куріння, гіперліпідемія, зловживання алкоголем, ожиріння, обструктивне апное уві сні) є невід'ємною частиною лікування пацієнтів з ФП.

Сучасні рекомендації Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування фібриляції передсердь (2020), розроблені в співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії, передбачають **Інтегровану схему ведення пацієнтів з ФП – "АВС"**. Проста схема під назвою АВС (Atrial fibrillation Better Care – краща медична допомога при ФП) передбачає 3 основні елементи: А (Anticoagulation/Avoid stroke) – АКТ/профілактика інсульту; В (Better symptom management) – кращий контроль симптомів, С (Cardiovascular and Comorbidity optimization) – оптимізація лікування серцево-судинних та інших коморбідних захворювань [37].

В нещодавно завершеному дослідженні RACE 3 було продемонстровано, що додавання таких препаратів, як блокатори мінералокортикоїдних рецепторів, статини, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту чи блокатори рецепторів ангіотензину-2, програм фізичної активності та надання дієтичних рекомендацій суттєво підвищило частоту первинної кінцевої точки (підтримки синусового ритму) [78]. Щодо фізичної активності необхідно зазначити, що тривалі інтенсивні фізичні навантаження можуть спричинити ФП, помірні ж, навпаки, запобігають її розвитку [61, 72].

У дослідженні LEGACY було показано, що у пацієнтів із ожирінням та ФП, втрата ваги $\geq 10\%$ в 6 разів збільшила імовірність утримання синусового ритму в порівнянні з групою, де втрата ваги була менше 3% [73]. Ожиріння також асоціюється з вищою частотою рецидивів ФП після абляції.

Обструктивне нічне апное асоційоване з ожирінням та часто зустрічається у пацієнтів з ФП. Окрім того, у пацієнтів з ФП наявність обструктивного апное уві сні асоційована зі зниженням ефективності заходів з контролю серцевого ритму [55].

Іншим фактором ризику ФП і розвитку кровотеч у пацієнтів, які приймають антикоагулянти, є зловживання алкоголем [17, 29]. Автори нещодавнього дослідження дійшли висновку, що утримання від алкоголю зменшувало частоту епізодів ФП в осіб, які регулярно вживали >120 грам алкоголю на тиждень [92].

Фібриляція передсердь як фактор ризику деменції

Пацієнти із ФП, які перенесли інсульт, мають вищі показники прогресування когнітивних розладів та

деменції. ФП збільшує ризик розвитку деменції майже вдвічі. Потенційні механізми розвитку деменції у пацієнтів з ФП включають цереброваскулярні фактори (макро- та мікроінфаркти, мікрокрововиливи), гіпоперфузію мозку (первинну, пов'язану з ФП та з серцевою недостатністю), нейродегенерацію (первинну, пов'язану з ФП, віддалену, вторинну по відношенню до мозкових інфарктів) та інші чинники (ендотеліальна функція, запалення, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру) [60]. Метааналіз проспективних досліджень продемонстрував, що наявність ФП збільшує відносні шанси розвитку деменції у 2 рази у змішаній популяції пацієнтів з або без інсульту в анамнезі та у 1,27 рази у популяції пацієнтів без інсульту [47, 53]. У пацієнтів з ФП удвічі частіше спостерігаються "німі" інфаркти або субклінічні ІМІ порівняно з особами без ФП. "Німі" інфаркти мозку є поширеним явищем в осіб із ФП; за даними магнітно-резонансної томографії, вони виявляються у 40% випадків [43]. Чим молодший вік діагностики ФП, тим вищий ризик розвитку деменції. У пацієнтів із ФП, які страждають на субклінічні інсульти, показники когнітивної дисфункції та деменції зростають порівняно з такими без інсульту [28, 91]. Про те, чи є ФП фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера, відомо менше. Нещодавній мета-аналіз, який включив в себе 56370 пацієнтів, що брали участь у 6 дослідженнях, виявив суттєвий взаємозв'язок між ФП та хворобою Альцгеймера [75]. Найбільш ймовірно, що взаємозв'язок обумовлений перенесеними або "німими" мікро- та макроінфарктами головного мозку, які знижують поріг розвитку когнітивних розладів.

Якщо в основі асоціації між ФП і судинними та нейродегенеративними формами деменції лежать мікро- та макроцеребральні ішемічні події, тоді використання та ефективність профілактичного лікування антикоагулянтами є критично важливими. Цю концепцію вивчали під час аналізу даних 2605 пацієнтів з ФП без деменції чи когнітивних розладів в анамнезі. Пацієнтів обстежували на початку терапії варфарином. Було встановлено, що чим меншим є час, коли МНС знаходиться у "терапевтичному діапазоні", тим вищим є ризик деменції [40]. Ймовірність зниження когнітивних функцій зростала як при надмірній, так і при недостатній інтенсивності АКТ. Застосування пероральних антикоагулянтів знижує ризик деменції на 10–39% у порівнянні з антиагрегантами чи відсутністю антитромботичної терапії [26, 27, 47, 58, 62].

Висновки

1. ФП є одним з найвагоміших факторів ризику розвитку ІМІ та деменції.
2. Кардіоемболічний інсульт асоціюється з вищим ризиком смерті, інвалідності та низької якості життя у порівнянні з іншими підтипами ІМІ.
3. АКТ є ефективним та безпечним лікуванням з метою вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП.
4. У пацієнтів з ФП призначення ПОАК має істотні переваги у порівнянні з лікуванням АВК, тому

ПОАК слід надавати перевагу перед варфарином, зокрема у вторинній профілактиці після інсульту.

5. Підвищений ризик кровотеч не може вважатись достатньою підставою для відмови від профілактичного лікування ПОАК у пацієнтів із ФП і підвищеним ризиком інсульту, які не мають абсолютних протипоказань для АКТ. У пацієнтів із підвищеними ризиком геморагічних ускладнень слід вжити заходи, спрямовані на модифікацію факторів ризику кровотеч, та призначити частіші повторні огляди.
6. Лікування ПОАК є набагато безпечнішим за лікування АВК (наприклад, ризик ВЧК при використанні ПОАК є вдвічі нижчим, ніж при прийомі АВК).
7. Для пацієнтів з ФП та перенесеним ВЧК антикоагулянти можуть призначатися з метою зниження ризику ІМІ, якщо користь такого лікування переважає його ризик.
8. Оптимальний термін початку лікування антикоагулянтами після гострого ішемічного інсульту у пацієнтів з ФП визначається індивідуально з урахуванням тяжкості інсульту, результатів нейровізуалізації, стану пацієнта та супутніх захворювань.
9. Модифікація способу життя, контроль основних факторів ризику та належне лікування супутніх захворювань є важливими складовими лікування пацієнтів з ФП.
10. Ефективне профілактичне лікування пероральними антикоагулянтами (головним чином, ПОАК) є важливим напрямом профілактики не тільки мозкового інсульту, але й деменції.

Практичні рекомендації

1. У пацієнтів з ФП та ішемічним інсультом/ТІА в анамнезі з метою вторинної профілактики будь-яких подій не слід використовувати антитромбоцитарні засоби, ані як монотерапію, ані у комбінації.
2. У пацієнтів з ФП та інсультом/ТІА в анамнезі для вторинної профілактики всіх несприятливих подій слід віддавати перевагу ПОАК перед АВК.
3. АВК під контролем МНС мають використовуватись з метою профілактики інсульту у пацієнтів з ФП та помірним чи тяжким стенозом мітрального клапану серця, а також у пацієнтів з механічним протезом серцевого клапана або з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ШКФ < 15 мл/хв.).
4. Лікування ПОАК слід розпочинати у проміжку між 4-м та 14-м днем з моменту появи симптомів ІМІ, але до виписки пацієнта з лікарні.
5. Обираючи серед ПОАК, слід враховувати результати лабораторних досліджень пацієнта (печінкові та ниркові проби) та дані досліджень ефективності та безпеки лікування кожним з цих лікарських засобів.
6. У пацієнтів з ФП та гострим ІМІ не слід призначати гепарини низької молекулярної маси у терапевтичній дозі перед початком/продовженням лікування ПОАК (бріджинг терапія), оскільки така комбінація асоціюється з гіршими результатами

лікування (збільшення ризику ВЧК без зменшення ризику повторних ішемічних подій).

- У пацієнтів з ФП, які перенесли спонтанний гіпертензивний ВЧК, питання про початок/продовження лікування ПОАК слід розглянути через 4–8 тижнів після появи клінічних проявів ВЧК за умови надійного контролю АГ.
- У випадку виникнення гострого мозкового інсульту на тлі лікування ПОАК слід якомога скоріше усунути їх дію. У разі дабігатрану після введення реверсанта може розглядатись проведення системної тромболітичної терапії.

Конфлікт інтересів.

Автори повідомили про відсутність конфлікту інтересів у межах цієї роботи.

Література

- Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 1. Персональный телемониторинг электрокардиограммы в амбулаторной практике: выбор оптимального подхода. Кардиология. Терапия. 2020; Том 19, №5: 35-41 (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-35-41.
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(4):14-21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21>.
- Agno W, Büller HR, Falanga A, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost.* 2016 Nov 30; 116 (6): 1003-1010. doi: 10.1160/TH16-05-0363.
- de Andrés-Nogales F, Vivanco Mora J, Barriga Hernández FJ, et al.; Grupo de Investigación Estudio CODICE. Use of healthcare resources and costs of acute cardioembolic stroke management in the Region of Madrid: The CODICE Study. *Neurologia* 2015 Nov-Dec; 30 (9): 536-44. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2014.06.002.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*. 2013 Nov; 144 (5): 1555-1563. doi: 10.1378/chest.13-0054.
- Appelros P, Åsberg S. Sex differences in stroke. *Handb Clin Neurol*. 2020; 175: 299-312. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00021-7.
- Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug; 6 (3): 150-61. Doi: 10.2174/157340310791658730.
- Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, et al. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol*. 2000 Mar 31; 73 (1): 33-42. doi: 10.1016/s0167-5273(99)00214-4.
- Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M. et al. Clinical predictors of early embolic recurrence in presumed cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8: 345-353. doi: 10.1159/000015878.
- Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*. 2014 Apr; 45 (4): 1186-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003720.
- Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*. *Lancet*. 2000; 355: 1205-1210. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02085-7.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar; 6 (1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
- Best JG, Bell R, Haque M, et al. Atrial fibrillation and stroke: a practical guide. *Pract Neurol*. 2019; 19 (3): 208-224. doi: 10.1136/pract-neurol-2018-002089.
- Cacciatore A, Russo LS Jr. Lacunar infarction as an embolic complication of cardiac and arch angiography. *Stroke*. 1991 Dec; 22 (12): 1603-5. doi: 10.1161/01.str.22.12.1603.
- Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2019 Dec; 4 (4): 294-306. doi: 10.1177/2396987319849763.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Conen D. Alcohol and Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2019 Mar 7; 40 (10): 796-797. doi: 10.1093/eurheartj/ehz062.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17; 361 (12): 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Demeestere J, Fieuws S, Lansberg MG, Lemmens R. Detection of Atrial Fibrillation Among Patients With Stroke Due to Large or Small Vessel Disease: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 26; 5 (9): e004151. doi: 10.1161/JAHA.116.004151.
- Dias FA, Pontes-Neto OM, Seiffge DJ. Idarucizumab before reperfusion therapy in stroke patients on dabigatran: No more cold sweat. *Neurology*. 2020 May 12; 94 (19): 811-812. doi: 10.1212/WNL.00000000000009156.
- Diener HC, Kleinschnitz C. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Stroke Patients: Practical Issues. *J Stroke*. 2016 May; 18 (2): 138-45. doi: 10.5853/jos.2016.00157.
- Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003 Jul; 34 (7): 1710-6. doi: 10.1161/01.STR.0000078311.18928.16.
- Elnady HM, Mohammed GF, Elhewag HK, et al. Risk factors for early and late recurrent ischemic strokes. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2020; 56: 56. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00190-3>.
- England TJ, Bath PM, Sare GM, et al.; TAIST Investigators. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. *Stroke*. 2010; 41: 2834-2839. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.573063.
- Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost*. 2020 Jan; 120 (1): 27-35. doi: 10.1055/s-0039-1695771.
- Field TS, Weijs B, Curcio A, et al. Incident Atrial Fibrillation, Dementia and the Role of Anticoagulation: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019 Jun; 119 (6): 981-991. doi: 10.1055/s-0039-1683429.
- Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 453-460. doi: 10.1093/eurheartj/ehx579.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 19; 62 (21): 1990-1997. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074.
- Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Nov 1; 246: 46-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.133.
- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May; 18 (5): 439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28; 369 (22): 2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al.; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26; 370 (26): 2467-77. doi: 10.1056/NEJMoa1311376. PMID: 24963566.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15; 365 (11): 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21870978.
- Haeusler KG, Gröschel K, Köhrmann M, et al. Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol*. 2018 Oct; 107 (10): 871-880. doi: 10.1007/s00392-018-1256-9.

35. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19; 146 (12): 857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
36. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A. et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke.* 2016; 47: 1486-1492. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865
37. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021 Feb 1; 42 (5): 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
38. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012 Nov; 33 (22): 2821-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
39. Hu Y, Ji C. Efficacy and safety of thrombolysis for acute ischemic stroke with atrial fibrillation: a meta-analysis. *BMC Neurol.* 2021 Feb 11; 21 (1): 66. doi: 10.1186/s12883-021-02095-x.
40. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm.* 2014 Dec; 11 (12): 2206-13. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013.
41. Jain V, Marshall IJ, Crichton SL, et al. Trends in the prevalence and management of pre-stroke atrial fibrillation, the South London Stroke Register, 1995-2014. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175980. doi: 10.1371/journal.pone.0175980.
42. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019 Jul 9; 140 (2): e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
43. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Mar 5; 158 (5 Pt 1): 338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007. PMID: 23460057; PMCID: PMC4465526.
44. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res.* 2017 Feb 3; 120 (3): 514-526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
45. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int J Stroke.* 2020 Aug; 15 (6): 609-618. doi: 10.1177/1747493019895654.
46. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Jul; 45 (7): 2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
47. Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J.* 2019 Jul 21; 40 (28): 2313-2323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz386.
48. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov; 18 (11): 1609-1678. doi: 10.1093/europace/euw295.
49. Kleindorfer DO, Towfigh A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 May 24; STR0000000000000375. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
50. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019; 4 (3): 198-223. doi: 10.1177/2396987319841187.
51. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology.* 2017 Aug 15; 89 (7): 687-696. doi: 10.1212/WNL.0000000000004235.
52. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34: 2746-2751. doi: 10.1093/eurheartj/ehz280.
53. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011 Mar 8; 76(10):914-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
54. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, et al.; AREST Investigators. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results of the AREST Trial. *Stroke.* 2021 Apr; 52 (4): 1164-1171. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030042.
55. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018 Jun 1; 3(6):532-540. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0095.
56. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, 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 controlled trial. *Lancet.* 2012 Nov 17; 380 (9855): 1749-58. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
57. Lowenstern A, Al-Khatib SM, Sharan L, et al. Interventions for Preventing Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018 Dec 4; 169 (11): 774-787. doi: 10.7326/M18-1523.
58. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of warfarin anticoagulation and incident dementia in a community-based cohort of atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93: 145-154. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.021.
59. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Aug 11; 370 (9586): 493-503. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
60. de Marchis GM, Sposato LA, Kühne M, et al. New Avenues for Optimal Treatment of Atrial Fibrillation and Stroke Prevention. *Stroke.* 2021 Apr; 52 (4): 1490-1499. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032060.
61. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace.* 2008; 10: 618-623. doi:10.1093/europace/eun071.
62. Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Heart Rhythm.* 2020; 17 (5 Pt A): 706-713. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.01.007.
63. Ohta T, Nakahara I, Matsumoto S, et al. Optimizing in-hospital triage for large vessel occlusion using a novel clinical scale (GAI 2 AA). *Neurology.* 2019 Nov 26; 93 (22): e1997-e2006. doi: 10.1212/WNL.0000000000008550.
64. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012 Aug 16; 367 (7): 625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1105594.
65. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician.* 2017 Oct 1; 96 (7): 436-440. PMID: 29094912.
66. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke.* 2019 Aug; 50 (8): 2168-2174. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025350.
67. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008 Aug; 39 (8): 2249-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321.
68. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke.* 2015 Aug; 46 (8): 2175-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891.
69. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 29; 6 (12): e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034.
70. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017; 14 (6): 801-807. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.01.038.

71. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365 (10): 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
72. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 985-996. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.488.
73. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26; 65 (20): 2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.
74. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec; 50 (12): e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
75. Proietti R, AlTurki A, Vio R, et al. The association between atrial fibrillation and Alzheimer's disease: fact or fallacy? A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Feb; 21 (2): 106-112. doi: 10.2459/JCM.0000000000000917.
76. Purrucker JC, Haas K, Wolf M, et al.; RASUNOA investigators. Haemorrhagic Transformation after Ischaemic Stroke in Patients Taking Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *J Stroke*. 2017 Jan; 19 (1): 67-76. doi: 10.5853/jos.2016.00542.
77. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019 Jul 1; 85 (suppl_1): S4-S8. doi: 10.1093/neuros/nyz042.
78. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al.; RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 21; 39 (32): 2987-2996. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
79. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15; 383 (9921): 955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
80. Sachdeva G, Saeed A, Jani V, Razak A. Radiological Portrait of Embolic Strokes. *Cardiol Clin*. 2016 May; 34 (2): 269-78. doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.008.
81. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26; 370 (26): 2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
82. Seiffge DJ, de Marchis GM, Koga M, et al.; RAF, RAF-DOAC, CROMIS-2, SAMURAI, NOACISP, Erlangen, and Verona registry collaborators. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Neurol*. 2020 Feb 12; 87 (5): 677-687. doi: 10.1002/ana.25700.
83. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan; 18 (1): 117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
84. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Mar 9; 3 (2): 76-83. doi: 10.1136/svn-2018-000143.
85. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Apr; 14 (4): 377-87. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
86. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21; 39 (16): 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
87. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019 Nov 26; 140 (22): 1834-1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267.
88. Scowcroft AC, Cowie MR. Atrial fibrillation: improvement in identification and stroke preventive therapy - data from the UK Clinical Practice Research Datalink, 2000-2012. *Int J Cardiol* 2014; 171: 169-173. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.086.
89. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al.; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 20; 68 (24): 2597-2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
90. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/ HRS/ EHRA/ APhRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021 Mar; 26 (2): e12795. doi: 10.1111/anec.12795.
91. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27; 348 (13): 1215-22. doi: 10.1056/NEJMoa022066.
92. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2; 382 (1): 20-28. doi: 10.1056/NEJMoa1817591.
93. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, et al.; Find-AF (randomised) Investigators and Coordinators. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 Apr; 16 (4): 282-290. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
94. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr; 14 (2): 147-54. doi: 10.1007/s40256-013-0055-y.
95. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
96. Yaghi S, Mistry E, Liberman AL, et al. Anticoagulation Type and Early Recurrence in Cardioembolic Stroke: The IAC Study. *Stroke*. 2020 Sep; 51 (9): 2724-2732. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028867.
97. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48: e343-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152.
98. Zhu W, Ye Z, Chen S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2021 Apr; 52 (4): 1225-1233. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031007.

ЛІКУВАЛЬНІ ВТРУЧАННЯ, ЩО ДОПОМОЖУТЬ ЗМЕНШИТИ РИЗИК ІНСУЛЬТУ, СПРИЧИНЕНОГО ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Звичайні лікувальні втручання

Метою лікування при фібриляції передсердь може бути відновлення нормального регулярного ритму серця для запобігання інсульту. Часто цього вдається досягти використанням певних ліків, застосуванням електричної стимуляції серця чи навіть певними хірургічними втручаннями. Лікування при фібриляції передсердь може бути також зосереджене на захисті проти утворення у серці тромбів, які можуть переміщатися з серця до мозку та спричинювати інсульт.

Антикоагулянти

Лікарські засоби, що "розріджують" кров (тобто зменшують її здатність до утворення тромбів), відомі як антикоагулянти, при належному їх прийомі можуть зменшувати ризик інсульту. З цією метою можуть бути використані лікарські засоби трьох основних груп.

Серед так званих **антагоністів вітаміну К**, тобто антикоагулянтів, що перешкоджають участі вітаміну К в утворенні вітамін-К-залежних факторів згортання крові, найбільш поширеним в усьому світі є варфарин. Це ефективний засіб, але його використання потребує частого і ретельного лабораторного контролю стану згортаності крові (так зване "міжнародне нормоване співвідношення" – МНС – має утримуватися в межах 2,0–3,0) та відповідного виправлення дозування залежно від змін згортаності. При недостатній дії на згортаність (занизьке МНС) – він не забезпечує достатнього запобіжного ефекту щодо інсульту, а при надмірній дії (зависоке МНС) – часто спричинює кровотечі, в тому числі небезпечні для життя. До того ж, на його дію впливають численні лікарські засоби та харчові продукти (наприклад, зелені листові овочі).

На відміну від варфарину та інших антагоністів вітаміну К, новіші антикоагулянти – **прямі інгібітори тромбіну** (зокрема дабігатран) та **прямі інгібітори активованого десятого фактору (Ха) згортання крові** (зокрема апіксабан та рівароксабан) зазвичай не потребують лабораторного контролю своєї дії, не надто піддаються впливу інших ліків чи продуктів харчування, і при цьому принаймні не менш ефективні та суттєво безпечніші, ніж варфарин. Слід зауважити, що, хоча не можна казати про очевидні переваги одного з цих засобів над іншими, вони дещо відрізняються за особливостями вживання у певних категорій пацієнтів (наприклад, при наявності порушень функцій нирок або печінки, у осіб похилого віку, та т.ін.), тому не взаємозамінні, і їх призначення у певних випадках має бути індивідуалізованим виходячи з наявних у пацієнта особливостей.

Емоційний стан

Якщо у Вас визначили фібриляцію передсердь Ви могли відчувати стурбованість та навіть приголомшеність. І хоча така зміна почуттів у неприємних ситуаціях притаманна людині, її можна певною мірою уникнути чи подолати:

- Поговоріть з лікарем про своє захворювання та його лікування
- Заплануйте в своєму розкладі повсякденної активності час для відпочинку та емоційного розслаблення. Виконання приємної Вам діяльності сприятиме кращому самопочуттю.
- Приділіть увагу регулярній помірній фізичній активності. Розробіть разом з лікарем план фізичних вправ, які допоможуть Вам підтримувати позитивний настрій.

Спілкування з рідними та друзями

Говорити з близькими Вам людьми про хворобу, зокрема про фібриляцію передсердь, може бути неприємно. Однак Ваші рідні мають знати – зокрема з метою забезпечення Вашої безпеки – про Вашу хворобу, пов'язані з нею ризики, та про ліки, які Ви отримуєте. Тому їм необхідно повідомити про наступне:

- Ваш діагноз та пов'язані з ним ризики
 - Лікарські засоби (усі призначені ліки та дозування, можливі побічні дії та ускладнення при застосуванні)
 - Перелік фахівців охорони здоров'я, які Вами опікуються (прізвище, фах, телефон, місцезнаходження)
 - Розклад прийому фахівцями та призначені регулярні відвідування
- Важливо також не соромитися попросити про допомогу, коли вона Вам потрібна. Ось деякі питання, які можна задати близьким людям, аби розпочати обговорення Ваших проблем.
- Я почуваюся приголомшеним. Поговориш зі мною про мої побоювання?
 - Можеш допомогти мені запланувати та виконати контрольні відвідування мого лікаря?
 - Можеш сходити зі мною до лікаря з запланованим відвідуванням? Це допомогло б мені запам'ятати, що ми обговорюватимемо, та що мені порадить лікар.

Джерело:

Treatments to help reduce the risk of AFib-related stroke (National Stroke Association/Relevant Health Group)