

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, Россия
Москва 125367, Волоколамское шоссе, д.80

Ривароксабан во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта: стандарты и нестандартные ситуации

Возможности антитромботической терапии для профилактики кардиоэмболического инсульта (КЭИ) при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), одним из которых является ривароксабан. В реальной клинической практике у пациентов, перенесших КЭИ, неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, создавая тем самым ситуации, при которых для НОАК конкретные рекомендации не определены. В статье проанализированы наиболее часто встречающиеся в сосудистой неврологии коморбидные клинические ситуации и оценены потенциальные возможности ривароксабана как средства равноценной замены варфарина. Показано, что ривароксабан при сочетанной сердечно-сосудистой патологии имеет хорошие перспективы для широкого применения в ангионеврологической практике.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; фибрилляция предсердий; ривароксабан.

Контакты: Андрей Викторович Фоякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Ривароксабан во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта: стандарты и нестандартные ситуации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(1):48–53.

Rivaroxaban in secondary prevention of cardioembolic stroke: standards and abnormal situations

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

*Neurological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Volokolamskoe Ave., 80, Moscow, 125367, Russia*

Possibilities of antithrombotic therapy in prevention of cardioembolic stroke (CES) in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) were significantly broadened after new oral anticoagulants (NOC) have been designed and launched into clinical practice (rivaroxaban being one of these agents). In real-life clinical practice, nonvalvular AF can be combined with various cardiovascular pathologies in patients who have had CES, thus giving rise to situations when there are no specific recommendations for NOC. The article analyzes the most common comorbid clinical situation in vascular neurology and evaluates the potential of rivaroxaban as an alternative to warfarin. Rivaroxaban is shown to be a promising drug for widespread use in angio-neurological practice for treating combined cardiovascular pathology.

Keywords: cardioembolic stroke, atrial fibrillation, rivaroxaban.

Contacts: Andrey V. Fonyakin; fonyakin@mail.ru

Reference: Fonyakin AV, Geraskina LA. Rivaroxaban in secondary prevention of cardioembolic stroke: standards and abnormal situations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(1):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-48-53>

Ишемический инсульт представляет собой клинический синдром острого сосудистого поражения мозга и может являться исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [1]. Широкое внедрение кардиологических методов диагностики в клиническую ангионеврологическую практику значительно обогатило знания о состоянии сердца у больных с ишемическим инсультом и способствовало углублению понимания роли сердца в генезе инсульта [2]. Данные регистров инсульта свидетельствуют о том, что 22–39% ишемических нарушений мозгового кровообращения развиваются вследствие кардиогенной эмболии [3, 4]. На сегодняшний день известно более 20 кардиальных нарушений, ассоциированных с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ) [5]. Помимо этиологического

многообразия (заболевания ишемической и дегенеративной природы, инфекционно-воспалительные заболевания, врожденные пороки и аномалии сердца, опухоли и др.), кардиальная патология характеризуется различной частотой в популяции, вариативным эмбологенным риском, что определяет ее клиническое значение для цереброваскулярных осложнений [6]. По совокупному риску ведущую роль в патогенезе кардиогенных ишемических инсультов играет пароксизмальная и постоянная неклапанная фибрилляция предсердий (ФП), включая пароксизмальную и постоянную формы, которая ассоциируется с 30–40% всех случаев КЭИ [7].

Этиологически ФП может быть изолированной либо связанной с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наиболее часто с артериальной гипертензией,

дегенеративными изменениями, ревматизмом, эндокардиитами [8]. Однако у значительной части пациентов признаков органического поражения сердца обнаружить не удается. В этом случае ФП определяется как «изолированная», или «идиопатическая». Термин «неклапанная» ФП включает в себя не только идиопатический вариант аритмии, но применяется шире, кроме случаев, когда аритмия возникает на фоне ревматического митрального стеноза или протезированного митрального клапана. При неклапанной ФП могут иметь место изолированная митральная недостаточность, имплантированное кольцо митрального клапана, кальциноз митрального кольца без стенозирования левого атриоventрикулярного отверстия, аортальный порок сердца и протезированный аортальный клапан.

Неклапанная ФП и профилактика тромбоэмболических осложнений

Многочисленные исследования, посвященные профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП, доказали преимущество антагониста витамина К (АВК) варфарина перед плацебо и ацетилсалициловой кислотой (АСК) [9]. Результаты недавних метаанализов, включивших более 28 000 больных, продемонстрировали, что варфарин приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта на 64% против плацебо, в то время как прием АСК сопровождается только 22% снижением риска [10]. Результаты исследования EAFT [11], касавшегося вторичной профилактики инсульта при неревматической ФП, показали преимущество варфарина перед АСК: риск инсульта при приеме варфарина снижался на 66%, а при использовании АСК — только на 14%.

Тем не менее в повседневной клинической практике АВК зачастую не назначают в силу различных субъективных и объективных причин. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма — основные причины существенного ограничения клинического применения этого препарата [8]. Более того, при лечении варфарином у ряда больных сложно стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований [12], среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения. Согласно современным рекомендациям, сохранение МНО в целевом диапазоне менее 60% времени является недостаточным для обеспечения адекватного антикоагулянтного контроля.

Возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), которые представлены прямыми ингибиторами тромбина и ингибиторами фактора Ха свертывания крови [8]. Первым прямым ингибитором фактора Ха, зарегистрированным для клинического применения по показанию профилактики инсульта и системных

тромбоэмболий при неклапанной ФП, стал ривароксабан. Основанием для его внедрения в клиническую практику стали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования ROCKET AF [13], в котором проводилось сравнение ривароксабана и варфарина при неклапанной ФП у пациентов с умеренным или высоким риском инсульта. В исследование было включено 14 264 пациента с ФП. Медиана периода наблюдения составила 707 дней. Рандомизация больных проводилась в группу варфарина с целевым диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин. Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсульта и артериальных тромбоэмболий, а первичной конечной точкой безопасности — суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений.

Анализ первичной эффективности заключался в доказательстве не меньшей, чем у варфарина, эффективности ривароксабана. Он проводился в популяции «по протоколу» (per-protocol population) — все больные популяции «намерения лечить» (intention-to-treat) без грубых отклонений от протокола во время лечения (от момента приема первой дозы исследуемого препарата до 2 дней после прекращения лечения). У 188 больных (1,71% в год) группы ривароксабана и 241 больного (2,16% в год) группы варфарина развился инсульт или системная эмболия, что обусловило соотношение рисков 0,79 (p для «non-inferiority» $<0,001$). Таким образом, исследование ROCKET AF очевидно достигло первичной цели, а именно успешно продемонстрировало не худшую, чем у варфарина, эффективность ривароксабана [13].

Далее был проведен анализ превосходства (superiority) над варфарином в популяции безопасности (все пациенты, получившие как минимум одну дозу исследуемого препарата) за время лечения. За время лечения в популяции безопасности в группе ривароксабана было зафиксировано 189 (1,70% в год) первичных событий эффективности (инсульт или случаи системной эмболии) и 243 события (2,15% в год) в группе варфарина (соотношение рисков 0,79, p для превосходства = 0,015). Таким образом, снижение ОР инсульта и системной эмболии вне ЦНС составило 21% при анализе превосходства ривароксабана над варфарином в популяции безопасности [13].

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила 14,9 и 14,5% в год соответственно ($p=0,44$). Частота больших кровотечений также была одинаковой: 3,6 и 3,4% в год соответственно ($p=0,58$). Вместе с тем, частота внутричерепных кровотечений оказалась ниже в группе ривароксабана: 0,5 и 0,7% в год соответственно ($p=0,02$) [13].

Таким образом, у больных с ФП ривароксабан обладает не меньшей, чем варфарин, эффективностью в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. Статистически значимых различий между группами по частоте тяжелых кровотечений не отмечено, хотя частота внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений была статистически значимо ниже в группе ривароксабана. Полученные данные позволили ривароксабану наряду с варфарином и другими НОАК стать препаратом первого выбора в профилактике инсульта при неклапанной ФП [8, 14, 15].

Неклапанная ФП и вторичная профилактика КЭИ

Наличие в анамнезе ишемического инсульта либо транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов с неклапанной ФП в 2,5 раза увеличивает риск повторного инсульта [16]. Вместе с тем на фоне длительной пероральной антикоагулянтной терапии может увеличиваться риск кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния, что для больных, перенесших ишемический инсульт, сопряжено с инвалидизирующими последствиями [17]. Для оценки суммарной клинической эффективности терапии варфарином во вторичной профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП в двух рандомизированных исследованиях были проанализированы риск и польза антикоагулянтной терапии [11, 18]. Полученные результаты косвенно были сопоставлены с итогами лечения варфарином больных с неклапанной ФП в рамках первичной профилактики инсульта [10]. Обнаружено, что у больных перенесших КЭИ, варфарин был более эффективен и приводил к 3-кратному снижению риска повторного инсульта при сопоставимом риске внутричерепных кровотечений. При этом суммарная эффективность лечения варфарином после КЭИ была выше, нежели у больных без ишемического инсульта в анамнезе.

Несомненный интерес представляет клиническая эффективность НОАК при вторичной профилактике КЭИ. Субанализ исследования ROCKET AF [19], в котором 52% пациентов до рандомизации имели в анамнезе указание на перенесенный ишемический инсульт либо ТИА, показал, что частота повторного инсульта и системных эмболий при лечении ривароксабаном и варфарином не имела статистически значимых различий и составила 4,8 и 4,9% в год соответственно. При этом риск всех геморрагических осложнений в группе ривароксабана был несколько меньше по сравнению с группой больных, получавших варфарин.

Существуют различные мнения о том, когда после ишемического инсульта у больных с ФП необходимо начинать либо возобновлять терапию варфарином или НОАК. Выбор сроков базируется на оценке величины инфаркта мозга и риска геморрагических церебральных осложнений. Начало пероральной антикоагулянтной терапии основывается на правиле 1–3–6–12-го дня [20]. Так, после ТИА антикоагулянтная терапия может начинаться незамедлительно, после малого инсульта – на 3-й день, при средней величине инфаркта мозга – на 6-й день, при большом инфаркте мозга – через 2–3 нед. У пациентов с обширным поражением головного мозга и плохо контролируемой артериальной гипертензией отсрочка начала пероральной антикоагулянтной терапии может быть еще больше. В исследовании ROCKET AF включали пациентов, у которых после развития инсульта или ТИА прошло не менее 14 дней, поэтому при соблюдении других условий безопасности терапия ривароксабаном при КЭИ и неклапанной ФП может быть инициирована на 10–14-й день после появления очаговой неврологической симптоматики.

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга у больных КЭИ и ФП является маркером rekanализации окклюзированной артерии, но в то же время может насторожить врача и ограничить применение антитромботической терапии. Геморрагическая трансформация – нередкость и, как правило, не прогрессирует и часто бывает бессимптомной или малосимптомной. Исходя из результатов нескольких наблюдательных исследований, целесообразно продолжить

начатую при ишемическом инсульте антитромботическую терапию даже при наличии геморрагической трансформации инфаркта мозга при условии, что у больного не происходит неврологического ухудшения [21]. Каждый случай должен быть рассмотрен индивидуально с учетом объема геморрагической трансформации, состояния пациента и веских показаний для антикоагулянтной терапии. Пациентам с геморрагическим инфарктом головного мозга может быть начата терапия ривароксабаном в зависимости от величины поражения и сроков, прошедших после развития инсульта. Более того, ривароксабан для длительной терапии может быть предпочтительнее варфарина в связи с более низким риском внутричерепных кровотечений.

Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут НОАК варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и из-за быстроты наступления гипокоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, что самое главное, отсутствия необходимости регулярного лабораторного контроля крови [22]. Однако в реальной клинической практике у пациентов, перенесших КЭИ, неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, создавая тем самым ситуации, при которых для НОАК нет конкретных рекомендаций. Как поступить в случае сочетания ФП с острой и хронической коронарной патологией, периферическим атеросклерозом, необходимостью интервенционных сосудистых вмешательств и т.д.? Даже в тщательно спланированном исследовании невозможно предусмотреть многочисленные проблемы, возникающие в повседневной работе с пациентами, перенесшими ишемический инсульт. Принять решение наряду с профессиональной интуицией помогут результаты косвенного сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, экстраполяция данных, полученных в разных исследованиях данного препарата, субанализ рандомизированных испытаний, мнения экспертов. Ниже проанализированы наиболее часто встречающиеся в сосудистой неврологии коморбидные клинические ситуации и оценены потенциальные возможности ривароксабана как средства, способного при необходимости заменить варфарин.

Неклапанная ФП и стабильная коронарная патология

Приблизительно треть пациентов с неклапанной ФП и инсультом в анамнезе имеют хроническую коронарную патологию, представленную стабильной стенокардией напряжения или постинфарктным кардиосклерозом, при отсутствии реваскуляризационных процедур (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование) либо госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) в течение последнего года [8]. Назначение антитромбоцитарных препаратов – необходимое условие лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), однако при ФП сочетание антиагрегантной терапии с варфарином увеличивает риск кровотечений в 1,5–2 раза при сопоставимом риске ишемического инсульта, что не позволило рекомендовать комбинационную антитромботическую терапию для использования в рутинной клинической практике [9]. В связи с этим препаратом выбора при лечении пациентов с ФП и стабильной коронарной патологией долгое

время являлся варфарин, одновременно выполнявший функции профилактики коронарных атеротромботических и системных тромбоэмболических осложнений [23].

С внедрением в практику НОАК следовало осознать, насколько новые препараты, рекомендуемые при неклапанной ФП, могут быть эффективны и для профилактики коронарных атеротромботических нарушений. С этой целью был проведен субанализ исследования ROCKET AF и проанализированы ишемические кардиальные осложнения (кардио-васкулярная смерть, инфаркт миокарда – ИМ – и нестабильная стенокардия) у пациентов со стабильными формами ИБС [24]. В субанализе предметом изучения явилась оценка риска кардиоваскулярных осложнений у больных с ИБС и эффективности терапии ривароксабаном по сравнению с варфарином в зависимости от наличия коронарной патологии в анамнезе. Было обнаружено, что указание на ранее перенесенный ИМ увеличивает риск повторных коронарных осложнений и сосудистой смерти независимо от используемого антикоагулянта. Однако в группе ривароксабана отмечен более низкий кумулятивный риск острых коронарных осложнений и сосудистой смерти (2,70 на 100 пациентов-лет) по сравнению с группой варфарина (3,15 пациентов-лет, $p=0,0509$). Исходя из полученных данных, можно предположить, что ривароксабан не менее эффективен, чем варфарин, для профилактики атеротромботических коронарных осложнений и может быть использован у пациентов с неклапанной ФП и хроническими формами ИБС [20].

Неклапанная ФП и ОКС у больных, принимающих НОАК

Увеличение в мире числа больных, принимающих НОАК при неклапанной ФП, создает новую проблему выбора тактики антитромботической терапии при развитии у таких пациентов ОКС. Специальных исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось, известны лишь результаты плацебоконтролируемых сравнительных исследований, в одном из которых оценивались эффективность и безопасность ривароксабана при ОКС и синусовом ритме.

Показано, что ривароксабан в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в день в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией (АСК и клопидогрел/тиклопидин), осуществляемой в течение года после ОКС, статистически значимо уменьшал риск комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, ИМ и инсульт) [25]. При этом доза 5 мг дважды в день из-за более высокого риска кровотечений признана клинически нецелесообразной. В настоящее время лечение ривароксабаном 2,5 мг дважды в день в комбинации со стандартной комбинированной антиагрегантной терапией (АСК и клопидогрел) одобрено Европейским медицинским агентством на территории Российской Федерации для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС. Однако неясно, способен ли ривароксабан в дозе 2,5 мг дважды в день снизить риск инсульта при ФП, тем более что у больных с синусовым ритмом при добавлении ривароксабана к комбинированной антитромбоцитарной терапии риск ишемического инсульта не уменьшался.

Современная позиция такова, что при ОКС, развившемся у больных с неклапанной ФП на фоне приема НОАК, их необходимо отменить [20]. Относительно небольшой период полувыведения (до 12 ч) этих препаратов позволяет осуществить быстрый переход на лечение низкомолекулярными

гепаринами и начать двойную антитромбоцитарную терапию. У больных, не имеющих ФП, комбинированная дезагрегантная терапия должна быть продолжена в течение 1 года. При наличии ФП к комбинированной антитромбоцитарной терапии после окончания лечения гепаринами должен быть присоединен варфарин, однако тройная терапия дополнительно увеличивает риск кровотечений по сравнению с одним антиагрегантом в сочетании с АВК и не сопровождается добавочной редуцией риска ишемических церебральных осложнений [26]. Поэтому при ОКС и ФП целесообразно начать терапию АВК либо возобновить терапию ривароксабаном (с учетом его показанной эффективности при ОКС) в комбинации с одним из тромбоцитарных антиагрегантов. Через 12 мес после ОКС больные продолжают лечиться, как при стабильных формах ИБС. При этом лечение ривароксабаном у больных с неклапанной ФП может быть продолжено, в том числе и в виде монотерапии с учетом степени риска атеротромботических и геморрагических осложнений.

Неклапанная ФП и коронарное стентирование

После выполнении коронарного стентирования независимо от ОКС у больных с ФП для профилактики тромбоза стента и системных тромбоэмболических осложнений должна проводиться тройная антитромботическая терапия с использованием АСК в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрела в дозе 75 мг/сут и варфарина с целевым МНО 2,0–2,5 [20]. Однако на фоне тройной антитромботической терапии частота крупных кровотечений кумулятивно прогрессирует, составляя 2,6–4,6% в первые 30 дней и увеличиваясь до 7,4–10,3% в последующие 11 мес [27]. Следовательно, период тройной терапии после стентирования, по возможности должен быть максимально уменьшен, что для голометаллического стента составляет 1 мес, тогда как для стента с лекарственным покрытием – 3 или даже 6 мес [28]. Поэтому больным с высоким риском кровотечений рекомендуется имплантировать голометаллические стенты, что позволит уменьшить продолжительность использования одновременно трех антитромботических препаратов до 2–4 нед [20]. По прошествии периода тройной антитромботической терапии может быть продолжена монотерапия АВК либо ривароксабаном. При необходимости продолжения лечения тромбоцитарными антиагрегантами на фоне высокого риска атеротромботических осложнений может быть продолжено лечение одним из дезагрегантов (АСК либо клопидогрелом) в комбинации с пероральным антикоагулянтом. Если препаратом выбора явился ривароксабан, то его доза, особенно при повышенном риске кровотечений, может быть уменьшена до 15 мг/сут. Через 1 год после ОКС антитромботическая терапия осуществляется в соответствии с принципами ведения больных со стабильными формами ИБС.

Неклапанная ФП и атеротромбоз сонных артерий

Приблизительно у 25% больных, перенесших КЭИ на фоне неклапанной ФП, имеется каротидный атеросклероз, сопряженный с риском атеротромботических осложнений [28]. Тромбоцитарные антиагреганты имеют совокупное клиническое преимущество в профилактике повторного инсульта при атеротромбозе экстра/интракраниальных артерий у пациентов с некардиоэмболическим инсультом [9].

Необходимо отметить, что варфарин не уступает по эффективности антитромбоцитарным препаратам в профилактике атеротромботических осложнений, однако характеризуется более высоким риском геморрагических осложнений, что ограничивает его рутинное применение у пациентов с синусовым ритмом [29]. В то же время при сочетании неклапанной ФП и атеротромботических нарушений монотерапия варфарином является средством выбора с учетом его универсального терапевтического эффекта [29]. Данных об эффективности НОАК при атеротромботических осложнениях в настоящее время нет. Основываясь на косвенном сравнении, с учетом действенности ривароксабана при коронарной патологии, предполагается, что данный антикоагулянт может быть также полезен для профилактики атеротромботических каротидных осложнений, тем более что процесс тромбообразования на поверхности атеросклеротической бляшки независимо от ее локализации развивается по единому сценарию.

Неклапанная ФП и интервенционные вмешательства на сонных артериях

В случае необходимости выполнения каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) или транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием сонных артерий у пациентов с неклапанной ФП, принимающих НОАК, препарат отменяют за 12–24 ч до планируемой операции и временно заменяют его нефракционированным либо низкомолекулярным гепарином [30]. После КЭЭ возобновляется терапия варфарином и показатель МНО доводится до целевых значений (2–3) с последующей отменой гепарина [28]. Данные об эффективности применения НОАК после КЭЭ у больных с ФП отсутствуют. Тем не менее по аналогии со способностью ривароксабана к предупреждению атеротромботических коронарных осложнений он может быть назначен вместо варфарина спустя 1 мес после выполнения КЭЭ и завершения процесса эндотелизации сонной артерии.

После каротидного стентирования у больных с ФП также необходимо начать терапию варфарином с подбором

МНО до достижения целевых значений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии в течение по крайней мере 3 мес (но не менее 1 мес) после выполнения эндоваскулярной процедуры. В дальнейшем традиционно рекомендуется долгосрочная монотерапия варфарином в подобранной дозе (МНО 2–3) [30]. Вопрос об эффективности НОАК после каротидного стентирования у больных с ФП также не изучен. Можно предположить, что после завершения эндотелизации поверхности стента и снижения риска атеротромботических нарушений варфарин можно заменить ривароксабаном.

Заключение

В настоящее время возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились. Основанием для этого послужили законченные проспективные рандомизированные сравнительные испытания, продемонстрировавшие эффективность и безопасность НОАК [31, 32]. Однако ни в одном контролируемом исследовании невозможно предусмотреть все клинические ситуации, возникающие в повседневной практике. Выбирая пероральную антикоагулянтную терапию для профилактики повторного КЭИ на фоне неклапанной ФП, врач может столкнуться с совершенно неожиданными ситуациями, не предусмотренными дизайном состоявшихся испытаний. Наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии, включая ФП, патологию клапанов сердца, коронарный и каротидный атеросклероз, геморрагические церебральные осложнения, интервенционные вмешательства на артериях и т. д., усложняет тактику антитромботического лечения. Поиски полимодальных качеств у НОАК, ранее доказанных для варфарина, инициируют новые испытания, побуждают к дополнительной оценке состоявшихся наблюдений, косвенному сопоставлению результатов, полученных в разных клинических исследованиях. Ривароксабан имеет хорошие перспективы широкого применения в ангионеврологической практике. Дальнейшие запланированные исследования ривароксабана призваны аргументированно, с учетом данных доказательной медицины, расширить возможности его персонализированного клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

- Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 288 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Brain pathology at atherosclerosis and an arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p.]
- Фонякин АВ, Суслина ЗА, Гераскина ЛА. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Клиническая медицина. 2002;80(1):25–8. [Fonyakin AV, Suslina ZA, Geraskina LA. Kardialny pathology at various pathogenetic subtypes of an ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2002;80(1):25–8. (In Russ.)]
- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46(7):727–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1989.00520430021013>.
- Urbinielli R, Bolard P, Lemesle M, et al. Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurol Res*. 2001;23(4):309–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/016164101101198668>.
- Oppenheimer SM, Lima J. Neurology and the heart. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):289–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.64.3.289>.
- Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac disease and embolic sources. In: Brain Ischemia: Basic Concepts and Clinical Relevance. Caplan LR, editor. London; 1995. p. 229–315.
- Суслина ЗА, Фонякин АВ, Петрова ЕА и др. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта. Терапевтический архив. 1997;69(4):24–6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Petrova EA, et al. Value of holterovsky monitoring of an electrocardiogram at patients in the sharp period of an ischemic stroke. *Terapevticheskikiy arkhiv*. 1997;69(4):24–6. (In Russ.)]
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. Москва; 2012. 112 с. [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. PKO, VNOA and ACCX recommendations]. Moscow; 2012. 112 p.]
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227–76. DOI:

- 10.1161/STR.0b013e3181f7d043. Epub 2010 Oct 21.
10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
11. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993;342(8882):1255–62.
12. Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244–52.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Gard J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:1557–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
14. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(12):3442–53. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a. Epub 2012 Aug 2.
15. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719–47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
16. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69(6):546–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>.
17. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009;102(2):268–78. DOI: 10.1160/TH08-11-0730.
18. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in non-rheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke.* 1997;28(5):1015–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.5.1015>.
19. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315–22. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X. Epub 2012 Mar 7.
20. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625–51. DOI: 10.1093/europace/eut083.
21. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44(3):870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
22. Granger ChB, Armaganjian LV. Should newer oral anticoagulants be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism? *Circulation.* 2012;125(1):159–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031146.
23. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347(13):969–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020496>.
24. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35(4):233–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs428. Epub 2013 Oct 15.
25. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277. Epub 2011 Nov 13.
26. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126(10):1185–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967. Epub 2012 Aug 6.
27. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374(9706):1967–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
28. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST.* 2012;141(2 Suppl):7S–47S. DOI: 10.1378/chest.1412S3.
29. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1444–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011258>.
30. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, et al. ESVS Guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(4 Suppl):1–19. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.11.006.
31. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;(3):15–9. [Fonyakin AV, Geraskina LA. A new era of anticoagulant therapy in the prevention of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(3):15–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-396>.
32. Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(4):60–5. [Geraskina LA. Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;(4):60–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2457>.