

СОВРЕМЕННЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Г. Гендлин, доктор медицинских наук,
С. Борисов, кандидат медицинских наук,
А. Мелехов, кандидат медицинских наук,
А. Анисимова, доктор медицинских наук, **К. Анисимов**
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва
E-mail: avmelekhov@gmail.com

Кардиоэмболические инсульты (КЭИ), на долю которых приходится около 20% всех ишемических поражений головного мозга, представляют собой один из важных аспектов проблемы инсульта. Адекватная профилактика КЭИ у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) возможна только при назначении пероральных антикоагулянтов, из которых наиболее широко применяется варфарин. Однако его применение сопряжено с рядом трудностей: нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, узкое терапевтическое окно и т.д. Альтернативой ему является дабигатран, который не уступает варфарину в снижении риска инсульта у лиц с ФП, однако в дозе 150 мг/сут он чаще варфарина вызывает массивные желудочно-кишечные кровотечения. Прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан в исследовании ROCKET продемонстрировал большую, чем у варфарина, эффективность в снижении риска острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и внемозговой эмболии у пациентов с ФП, а по показателям безопасности он не отличался от варфарина. Таким образом, ривароксабан может стать перспективной альтернативой варфарину в профилактике ОНМК у лиц с ФП.

Ключевые слова: инсульт, фибрилляция предсердий, CHADS₂, варфарин, дабигатран, ривароксабан.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) принадлежат к числу важных медико-социальных проблем. По данным Американской ассоциации сердца, инсульт встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, и с возрастом его частота увеличивается [1]. Ежегодно инсульт развивается не менее чем у 795 тыс. человек, причем у 610 тыс. из них он является первичным и только у 185 тыс. (около 25%) – повторным. В США каждые 40 с у кого-либо возникает ОНМК и каждые 4 мин наступает летальный исход от него [1].

Заболеваемость инсультом в России в 2001–2003 гг. среди лиц старше 25 лет составила 3,48±0,21 на 1000 населения в год [2]. Учитывая, что 30-дневная летальность при инсульте – 35%, а в течение года умирают около 50% больных с ОНМК, актуальность этой проблемы не вызывает сомнений [3].

Одним из значимых аспектов проблемы инсульта является кардиоэмболический инсульт (КЭИ). По данным А. Фоякина и соавт., в наши дни КЭИ составляют около 20% всех ишемических поражений головного мозга, тогда как в середине XX века их доля не превышала 8% [4]. Более

частое выявление КЭИ связано с совершенствованием методов диагностики эмбологенной кардиальной патологии и прежде всего – чреспищеводной эхокардиографии, благодаря чему к кардиоэмболическим стали относить инсульты, ранее считавшиеся криптогенными [5].

Спектр кардиальной патологии, которая может стать причиной КЭИ, достаточно широк: на сегодня описано более 20 заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), являющихся причиной эмболических осложнений [6]. Эти заболевания можно разделить на 3 группы: патология камер сердца, клапанная патология и парадоксальная эмболия [7]. Наиболее частая причина КЭИ – фибрилляция предсердий (ФП); по данным исследования ATRIA, с этим нарушением сердечного ритма ассоциируется не менее 15% инсультов [8]. К другим распространенным причинам кардиоцеребральной эмболии относятся постинфарктный кардиосклероз, хроническая ревматическая болезнь сердца (прежде всего – ревматический митральный стеноз), протезированные клапаны сердца, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок [6, 9], далее – инфекционный эндокардит, сенильный кальциноз клапанов сердца, дилатационная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца с право-левым сбросом и др.

Важной с практической точки зрения представляется стратификация риска развития кардиогенных эмболий. Выделяют 3 группы риска [10]:

- группа высокого риска: пациенты с ревматическими пороками клапанов сердца, а также пациенты с протезированными клапанами; в этой группе наиболее высок риск у лиц с митральным стенозом, ФП и эмболическими событиями в анамнезе; к этой же группе относятся пациенты с пристеночным тромбозом левых отделов сердца;
- группа среднего риска: пациенты с дилатационной кардиомиопатией, неревматическими пороками клапанов сердца при наличии у них ФП;
- группа низкого риска: пациенты с пролапсом митрального клапана, гипертрофической кардиомиопатией, неосложненным инфарктом миокарда [10].

Своевременная и правильная диагностика эмбологенной патологии ССС крайне важна, поскольку кардиоцеребральная эмболия представляет собой не завершенное состояние, а продолжающийся патологический процесс. Только раннее выявление эмбологенных состояний и своевременное начало профилактических мероприятий могут снизить риск развития КЭИ. Таким образом, профилактика КЭИ – задача не только неврологов, но и кардиологов, и кардиохирургов, которые первыми сталкиваются с эмбологенной патологией сердца задолго до развития инсульта.

Несомненно, основой профилактики кардиоцеребральных эмболий являются меры по лечению эмбологенных состояний ССС. В ряде случаев источник эмболии (вегетации при инфекционном эндокардите, миксома, врожденные пороки сердца и др.) может быть устранен хирургическим путем, в других ситуациях необходимо назначение адекватной медикаментозной терапии (правильный подбор антиаритмиков при пароксизмальной форме ФП).

Однако радикальное устранение эмбологенного состояния чаще всего невозможно, и на первый план в профилактике КЭИ выходит терапия, направленная на коррекцию гемостаза. Ведущую роль в ней играют пероральные антикоагулянты. Показано, что адекватная анти-

коагулянтная профилактика у лиц с ФП играет большую роль в предотвращении инсульта, чем антиаритмическая терапия [11–13]. По данным S. Penado и соавт., у пациентов с ФП при отсутствии антикоагулянтной терапии риск повторного ОНМК увеличивается в 2,1 раза, а риск тяжелого повторного ОНМК – в 2,4 раза [14].

Создана шкала для оценки риска развития ОНМК у пациентов с неклапанной ФП – CHADS₂ (С – cardiac failure, сердечная недостаточность, Н – hypertension, артериальная гипертензия – АГ, А – age, возраст, D – diabetes, сахарный диабет – СД, S – stroke, инсульт или транзиторная ишемическая атака – ТИА – в анамнезе) [15]. При этом ОНМК или ТИА в анамнезе оцениваются в 2 балла, а остальные используемые в шкале патологические состояния – в 1 балл. Частота развития инсульта зависит от количества баллов (табл. 1).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, антитромботические препараты должны назначаться всем пациентам с ФП, за исключением больных с единственным пароксизмом ФП в анамнезе и лиц, имеющих абсолютные противопоказания к применению данной терапии (аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, тромбоцитопения менее 100•10⁹/л) [16, 17]. В случае низкого риска (0 баллов по шкале CHADS₂) рекомендуется аспирин в дозе 75–325 мг 1 раз в сутки. При средней степени риска (1 балл) может быть назначен как аспирин в дозе 75–325 мг 1 раз

в день, так и антагонист витамина К под контролем международного нормализованного отношения (МНО). При высоком риске (2 балла и более) необходимо назначать только антагонист витамина К [16].

Однако в дальнейших исследованиях показано, что больные с низким или средним риском возникновения инсульта по шкале CHADS₂, не получавшие варфарин, в реальной клинической практике имели достаточно высокую частоту развития ОНМК. В. Lee и соавт. продемонстрировали, что частота развития ОНМК у лиц с ФП, имеющих 1 балл по шкале CHADS₂, составила 4,2% в группе пациентов, получавших варфарин, 12,9% в группе аспирина и 20,9% у пациентов, которым не назначали антитромботическую терапию [18]. L. Gorin и соавт. на материале 1012 пациентов с 1 баллом по шкале CHADS₂ показали, что варфарин снижал частоту развития ОНМК и летальных исходов у таких больных, в то время как прием аспирина не был связан с более низким риском неблагоприятных событий [19].

Для уточнения прогноза в этих подгруппах в 2009 г. исследователями из Бирмингема была предложена новая шкала стратификации риска инсульта у пациентов с ФП – CHA₂DS₂VASc (табл. 2). В эту шкалу были введены дополнительные факторы риска (ФР) развития инсульта, не учтенные в шкале CHADS₂. По мнению авторов, новая система стратификации риска позволяет более точно оценить вероятность развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП [20].

Ясно, что при перенесенном инсульте и(или) транзиторной атаке (сумма баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc – 2 и более) речь идет о вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения. Там, где аналогичная сумма баллов набирается из других факторов, речь идет о первичной профилактике. При низком риске (0 баллов) антитромботическую терапию не проводят. При среднем риске (1 балл) может быть назначен как аспирин, так и варфарин с учетом предпочтений пациента. При высоком риске (2 балла и более) требуется назначение варфарина.

Согласно современным отечественным рекомендациям по диагностике и лечению ФП (2011), шкалу CHA₂DS₂VASc рекомендуется использовать, когда сумма баллов по шкале CHADS₂ составляет от 0 до 1 балла, с целью углубленного поиска ФР [21].

Наиболее широко применяемым пероральным антикоагулянтом на сегодня остается варфарин. Его эффективность при профилактике КЭИ у пациентов с ФП была подтверждена в ряде крупных исследований.

Исследование EAFT продемонстрировало большую эффективность варфарина, нежели аспирина, при вторичной профилактике инсульта у лиц с ФП: варфарин снижал риск повторного ОНМК на 66% [22].

В исследовании SPAF-I показано, что варфарин и аспирин превосходят плацебо при профилактике инсульта у лиц с ФП [23]. При этом варфарин снижал риск инсульта на 66% в сравнении с плацебо. Согласно данным исследования SPAF-II, варфарин и аспирин одинаково эффективны при первичной профилактике инсульта у лиц с ФП. Однако вторичный анализ исследования продемонстрировал, что у лиц с 1 или несколькими ФР тромбоэмболических осложнений, получавших аспирин, частота системных эмболий была статически значимо выше, чем у лиц без ФР (2,9% в год и 0,5% в год соответственно). Таким образом, аспирин оказался неэффективным в качестве средства профилактики ОНМК у больных с ФП, имеющих хотя бы 1 ФР развития системной тромбоэмболии [12].

Таблица 1
CHADS₂ (шкала оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий) [15]

Фактор риска	Баллы
ОНМК или ТИА	2
АГ	1
Возраст ≥75 лет	1
СД	1
Умеренное или тяжелое снижение сократимости левого желудочка/недавние симптомы сердечной недостаточности	1

Таблица 2
CHA₂DS₂VASc (шкала оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий) [20]

Фактор риска	Баллы
Инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
АГ	1
СД	1
Застойная сердечная недостаточность или фракция выброса (ФВ) ≤ 40%	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

В исследовании AFASAK, выполненном в Дании, получены данные о неоспоримом превосходстве варфарина над аспирином: инсульт развился у 5,7% пациентов группы плацебо, у 5,1% получавших аспирин и у 1,5% больных, лечившихся варфарином ($p < 0,01$) [24].

Исследование SPAF III, включавшее 1044 больных, также продемонстрировало преимущества варфарина в сравнении с аспирином [13]. Пациенты 1-й группы ($n=512$) получали низкие фиксированные дозы варфарина в сочетании с аспирином в дозе 325 мг/сут. Во 2-й группе ($n=523$) доза варфарина подбиралась индивидуально под контролем МНО, целевыми значениями которого были 2,0–3,0. При этом ишемический инсульт или эмболия возникли у 7,9% больных 1-й группы и только у 1,9% – 2-й ($p < 0,001$).

Данные исследования ВААТАF свидетельствуют о том, что у лиц с ФП частота эмболических событий на фоне терапии варфарином снижалась с 2,98 до 0,41% в год, а риск инсульта – на 86% [25].

Мета-анализ представленных исследований продемонстрировал, что индивидуально подобранная по уровню МНО доза варфарина существенно снижает риск возникновения ишемического инсульта (на 68%) или системных эмболий в сравнении с плацебо, при этом общая смертность на фоне приема терапевтических доз варфарина снижается на 33% [26, 27].

В исследовании ACTIVE-W сравнивали эффективность варфарина, оттитрованного до целевых значений МНО 2,0–3,0, и комбинацию аспирина с клопидогрелом у пациентов с ФП. Данное исследование было прекращено досрочно ввиду явного преимущества варфарина, который снижал риск событий первичной конечной точки на 47%, а риск инсульта – на 53% [28].

Тем не менее применение варфарина на практике осложнено. Узкое терапевтическое окно обуславливает сложность подбора оптимальной дозы варфарина и поддержания МНО на целевом уровне. Эта сложность связана еще и с тем, что варфарин имеет ряд нежелательных взаимодействий с лекарственными препаратами (антибиотики, барбитураты, статины, антисекреторные, снотворные препараты, оральные контрацептивы и др.), которые могут потенцировать или снижать его действие [29]. Продукты, содержащие витамин К (шпинат, капуста, бобовые, зеленый чай), существенно снижают эффективность препарата [29]. Существует также ряд генетических аномалий, повышающих или снижающих чувствительность к варфарину [30]. Все эти ограничения обуславливают уменьшение приверженности лечению варфарином, и в реальной клинической практике только половина пациентов с ФП и высоким риском развития инсульта получают данный препарат. В нашей стране применение варфарина ограничено также сложностью амбулаторного контроля МНО, дороговизной приборов и расходных материалов для самоконтроля МНО в домашних условиях. Кроме того, амбулаторное применение варфарина под контролем МНО может быть рекомендовано только комплаентным пациентам с достаточным интеллектуальным уровнем.

Таким образом, поиск новых оральных антикоагулянтов, более удобных в применении, чем варфарин, остается весьма актуальной проблемой. В наши дни появился ряд антикоагулянтов, которые в перспективе могут стать альтернативой варфарину. Один из них – дабигатран – активный, конкурентный, прямой ингибитор тромбина. Данный препарат

поступает в организм в виде пролекарства (дабигатран этексилат), которое трансформируется в дабигатран путем гидролиза, катализируемого сывороточными эстеразами [31]. Биодоступность дабигатрана составляет около 6,5%, период полувыведения – 12–17 ч. Связь препарата с белками плазмы достаточно низка – 35%. Дабигатран выводится из организма преимущественно почками (85%) в неизменном виде [31].

Эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана сопоставляли в многоцентровом рандомизированном исследовании RE-LY [32], в которое были включено 18 113 пациентов из 44 стран мира. Критериями включения были ФП неклапанной этиологии в сочетании как минимум с 1 из дополнительных ФР (инсульт или ТИА в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность с ФВ <40% или II функционального класса и выше по NYHA, возраст ≥ 75 лет, возраст 65–74 года при наличии АГ, СД или ишемической болезни сердца). Средний возраст пациентов составил 71 год, средний балл по шкале CHADS₂ – 2,1; у 20% имелись ТИА или инсульт в анамнезе. Половина включенных в исследование пациентов ранее в течение длительного времени получали варфарин.

Исследуемых лиц рандомизировали в 3 группы: группа приема дабигатрана в дозе 110 мг/сут, группа приема дабигатрана в дозе 150 мг/сут и группа приема варфарина. Отметим, что дабигатран применяли с использованием слепого метода (пациентам не было известно, какое лечение они получали), тогда как варфарин использовали открытым способом, а дозу подбирали таким образом, чтобы обеспечить поддержание МНО на уровне 2,0–3,0. Во время исследования разрешался сопутствующий прием аспирина в дозе не более 100 мг/сут; продолжали постоянно принимать аспирин 21,1% пациентов в 1-й группе, 19,6% – во 2-й, 20,6% – в 3-й.

Длительность исследования составила 2 года. Его результаты продемонстрировали, что дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки (всего 220 мг) не уступал варфарину в снижении риска инсульта и системных эмболий и реже вызывал массивные кровотечения. В то же время дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки (всего 300 мг) превосходил варфарин по эффективности, но при этом чаще вызывал массивные желудочно-кишечные кровотечения (1,51 и 1,02% в год соответственно; $p < 0,001$). Дабигатран также достоверно чаще, чем варфарин, вызывал диспепсию: диспепсические явления развились у 5,8% пациентов группы варфарина в сравнении с 11,8% в группе дабигатрана, 220 мг/сут ($p < 0,001$), и 11,3% в группе дабигатрана, 300 мг/сут ($p < 0,001$) [32].

Другая альтернатива варфарину – ривароксабан. По механизму действия – это высокоселективный прямой ингибитор фактора свертывания Ха. Фактор Ха играет ключевую роль в каскаде свертывания, образуя комплекс с фактором Va, кальцием и тромбоцитарным фосфолипидом – так называемую протромбиназу, которая преобразует протромбин в тромбин [33].

Преимуществом ривароксабана является то, что препарат не ингибирует непосредственно тромбин, а уменьшает его образование путем блокирования активности фактора Ха. Такой механизм действия обеспечивает более эффективное предотвращение фибринообразования, чем инактивация тромбина, поскольку 1 молекула фактора Ха вызывает образование около 1000 молекул тромбина [33]. В исследовании A. Turpie показано, что ингибирование тромбина с большей долей вероятности, чем ингибирование фактора Ха, может вызывать побочные эффекты, так как тромбин, выполняя прокоагулянтную функцию, оказывает

также фибринолитическое и противовоспалительное действие [34]. Важно также, что тромбин активирует протеины С и S, которые дают антикоагулянтный эффект. То есть ривароксабан предотвращает так называемый тромбиновый взрыв, но не влияет на активность уже имеющегося тромбина и, таким образом, не нарушает его плейотропный эффект и регуляторные функции в отношении гемостаза.

Ривароксабан имеет достаточно высокую биодоступность при пероральном приеме – по данным разных авторов, от 80 до 100% [35, 36]. Препарат характеризуется быстрым наступлением эффекта, предсказуемой дозозависимой фармакокинетикой и фармакодинамикой [35, 37]. Максимальная концентрация ривароксабана в плазме крови достигается через 2–4 ч после приема внутрь. Период полужизни препарата – 5–9 ч у молодых пациентов и 12–13 ч у лиц старше 75 лет. Большая часть препарата (67%) подвергается в организме метаболическому расщеплению, остальные 33% выводятся почками в неизменном виде. Препарат имеет высокий процент (92–95%) связи с белками плазмы [38–40] и, как показано в ряде исследований, широкое терапевтическое окно [41, 42]. Ривароксабан не кумулируется в организме при многократном применении. Его фармакокинетика и фармакодинамика не зависят от возраста, пола, массы тела [43]. Ривароксабан не образует значимых активных циркулирующих метаболитов [44]. Абсорбция ривароксабана в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) не зависит от приема пищи. Препарат минимально взаимодействует с другими лекарственными средствами. Так, при назначении его совместно с ацетилсалициловой кислотой отмечалось незначительное увеличение продолжительности кровотечения; суммационного эффекта в отношении агрегации тромбоцитов не выявлено [45]. Частота кровотечений при параллельном назначении ривароксабана и нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) напроксена также возросла незначительно [46]. Не было зарегистрировано значимых взаимодействий и с такими препаратами, как клопидогрел, дигоксин [47, 48]. По данным С. Weinz и соавт., ривароксабан не проникает через гематоэнцефалический барьер [49].

Отличие ривароксабана от непрямого ингибитора фактора Ха фондапаринукса заключается в том, что последний подавляет активность только свободного фактора Ха, ривароксабан же ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином фактор Ха, а также протромбиназу. Преимущества такого действия еще предстоит изучить. D. Kubitza и соавт. считают, что молекула ривароксабана, значительно меньшая по размеру, чем комплекс фондапаринукс–антитромбин, может более эффективно проникать в сгустки [50].

В настоящее время ривароксабан является одним из наиболее изученных ингибиторов фактора Ха. Крупные многоцентровые исследования этого препарата, как завершённые, так и продолжающиеся, охватывают более 75 тыс. человек. Уже завершена программа RECORD, включающая в себя 4 рандомизированных двойных слепых исследования [51]. Анализ ее результатов показал, что ривароксабан эффективнее эноксапарина в снижении риска венозных тромбоэмболий у пациентов, перенесших протезирование тазобедренного или коленного сустава, при сравнительной безопасности.

Одним из наиболее актуальных для терапевтов, кардиологов и неврологов является исследование ROCKET-AF, в котором сравнивали эффективность ривароксабана и варфа-

рина в профилактике ишемического инсульта и системной эмболии у больных с ФП [52]. В исследование были включены 14 264 пациента. Критерии включения: ФП, не связанная с митральным стенозом; инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе. Больные были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ривароксабан в дозе 20 мг/сут (пациенты с клиренсом креатинина 49–30 мл/мин – 15 мг/сут) и плацебо варфарин, 2-я – варфарин, оттитрованный до целевых значений МНО (2,0–3,0), и плацебо ривароксабан. Первичная конечная точка эффективности – инсульт и системная тромбоэмболия сосудов большого круга кровообращения. В настоящее время ривароксабан успешно достиг первичной конечной точки эффективности – профилактики инсульта и внемозговой эмболии у лиц с ФП. В группе пациентов, находившихся в периоде активного лечения, ривароксабан продемонстрировал более высокую эффективность, чем варфарин, в предотвращении событий первичной конечной точки: риск ОНМК и внемозговой эмболии в группе ривароксабана был на 21% ниже, чем в группе варфарина. Ривароксабан не отличался от варфарина по показателям безопасности: частота кровотечений и побочных эффектов в группах была одинаковой. В то же время в группе ривароксабана было достоверно меньше серьезных кровотечений (в первую очередь – внутричерепные кровоизлияния), а также смертельных кровотечений [52]; кроме того, препарат хорошо переносился пациентами.

Ривароксабан выпускается в виде таблеток для приема внутрь, содержащих 10 мг препарата. По хроническим показаниям его принимают только 1 раз в сутки в отличие от остальных представителей новых пероральных антикоагулянтов, которые всегда назначаются для приема дважды в сутки. Ривароксабан не требует лабораторного мониторинга показателей гемостаза [53], не имеет взаимодействий с пищевыми продуктами; риск его нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами также крайне низок. Тем не менее, как и при совместном применении любого антикоагулянта или антиагреганта, на фоне терапии препаратом следует с осторожностью назначать НПВП, потенциально увеличивающие риск кровотечения [45, 46].

Ривароксабан противопоказан: при клинически значимом кровотечении; заболеваниях печени или печеночной недостаточности, протекающей с коагулопатией, которая сопровождается повышенным риском кровотечения; гиперчувствительности к препарату или вспомогательным веществам, входящим в таблетку или оболочку [53]. Данных о применении ривароксабана у беременных и кормящих грудью женщин в настоящее время нет, в связи с чем этим категориям больных он противопоказан. Препарат следует с осторожностью назначать при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) из-за повышенного риска развития кровотечения. Кроме того, риск кровотечения может повыситься при совместном назначении ривароксабана с ингибиторами цитохрома P 4503 A4 и гликопротеида P – с антимикотическими средствами из группы азолов или ингибиторами протеазы ВИЧ (ритонавир) [53]. Как и при лечении любыми другим антикоагулянтами, осторожность следует соблюдать также при назначении ривароксабана больным с эрозивно-язвенным поражением ЖКТ, внутричерепным кровоизлиянием или вмешательством на головном или спинном мозге в недавнем прошлом, тяжелой АГ, не поддающейся контролю, с сосудистой ретинопатией. У пациентов с повышенным риском кровотечения необходимо тщательно контролировать гемодинамиче-

ские показатели и уровень гемоглобина, при любом снижении которого следует заподозрить кровотечение и безотлагательно начать поиск его источника.

Лекарственных средств, зарегистрированных в качестве специфических антидотов ривароксабана, в настоящее время нет. Однако в работах E. Perzborn и соавт. показано, что рекомбинантный фактор VIIa (NovoSeven) и концентрат активированного протромбинового комплекса (FEIBA) могут нейтрализовать эффекты высоких доз ривароксабана, чего не происходило в ситуации применения этих препаратов с целью обращения антикоагулянтного эффекта дабигатрана [54–56]. В любом случае при возникновении кровотечения следует отменить ривароксабан и применить симптоматическое лечение: механическую компрессию, при необходимости – хирургическое вмешательство, переливание крови или ее компонентов. Применение протамина сульфата и витамина К нецелесообразно. Поскольку ривароксабан имеет высокий процент связи с белками плазмы, он не выводится из организма при гемодиализе. Тем не менее во всех исследованиях с участием ривароксабана показан низкий риск возникновения серьезных кровотечений на фоне терапии этим препаратом.

В настоящее время FDA разрешила применение ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с ФП [57]. Препарат зарегистрирован с этой целью и в Европейском медицинском агентстве. Таким образом, ривароксабан может стать перспективной альтернативой варфарину при профилактике развития ОНМК у пациентов с ФП.

Литература

- Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2011; 1;123 (4):18–209.
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // *Consilium Medicum*. – 2–5, приложение № 1; 10–12.
- Суслина З.А., Танамян М.М. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. – М.: Медкнига, 2004. – 110 с.
- Фонякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта // *Неврологический журн.* – 2002; 2: 8–12.
- Фонякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. – СПб: ИНКАРТ, 2005. – 224 с.
- Фонякин А.В., Кузнецов Л.А. Кардиоэмболический инсульт: источники и пути профилактики // *Атмосфера. Кардиология*. – 2004; 2: 13–16.
- Hanna J.P., Furlan A.J. Cardiac disease and embolic sources // *Brain Ischemia: Basic Concept and Clinical Relevance*/Ed. by Caplan L.R. – L, 1995. – P. 299.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *JAMA*. – 2001; 285: 2370–2375.
- Vemmosa K.N., Georgiis K. Is cardioembolism the most subtype of stroke? // *Eur. J. Neural*. – 1995; 2: 64.
- Лечение оральными антикоагулянтами: методические рекомендации / под ред. проф. И.Н. Бокарева. – М., 2007. – С. 46.
- Heart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy: Stroke prevention in atrial fibrillation investigator // *J. Ann. Coll. Cardiol.* – 200; 35: 183–187.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study // *Lancet*. – 1994; 343: 687–691.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial // *Lancet*. – 1996; 348: 633–638.
- Penado S., Cano M., Acha O. et al. Atrial Fibrillation as a risk factor for stroke recurrence // *An. J. Med.* – 2003; 114: 206–210.
- Ryden L., Fuster V. Atrial fibrillation 2006. ESC guidelines desk reference. ESC committee for practice guidelines. To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. *Cardiovascular medicine. Compendium of abridged ESC guidelines*. – 2008. – P. 237–257.
- Patrono C., Bachman F., Baigent C. et al. Expert consensus on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* – 2004; 25: 166–181.
- Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Основы терапии антагонистами витамина К для практикующих врачей. *Русск. мед. журн.* – 2009. – 8: 507–513.
- Lee B.H., Park J.S., Park J.H. et al. The effect and safety of the Antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS score 1 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010; 21 (5):501–507.
- Gorin L., Fauchier L., Nonin E. et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score =1 // *Thromb. Haemost.* – 2009; 103: 833–840.
- Lip G.Y.H.M.D., Nieuwlaar R., PhD, Pisters R. MD et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor–Based Approach The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *CHEST*. – 2010; 137: 263–272.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. – М., 2011. – 84 с.
- Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation and transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group // *Lancet*. – 1993; 342: 1255–1262.
- Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results // *Circulation*. – 1991; 84: 527–539.
- Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study // *Lancet*. – 1999; 1 (8631):175–179.
- Kistler J.P., Singer D.E., Millenson M.M. et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. BAATAF Investigators // *Stroke*. – 1993; 24 (9):1360–1365.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* – 2007; 146: 857–867.
- Lip G.Y., Edwards S.J. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Thromb. Res.* – 2006; 118: 321–333.
- Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. For the ACTIVE W Investigators. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet.
- Hirsh J. et al. ACA/ACC Expert Consensus Document on Warfarin Therapy American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy // *JACC*. – 2003; 41: 633–652.
- Schwarz U.I., Ritchie M.D., Bradford Y. et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 358 (10): 999–1008.
- Blech S. et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans // *Drug. Metab. Dispos.* – 2008; 36: 386–399.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 361 (12):1139–1151.
- Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? // *J. Thromb. Haemost.* – 2003; 1: 1501–1514.
- Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007; 27 (6): 1238–1247.
- Biemond B.J., Friederich P.W., Levi M. et al. Successful inhibition of venous thrombus growth after oral administration of BAY59-7939, a direct Factor Xa inhibitor in rabbits // *Pathophysiol/Haemost/Thromb.* – 2004; 33: 24 (Abstract OC014).

36. Kubitza D., Becka M., Zuehlsdorf M. et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects // J. Clin. Pharmacol. – 2007; 47 (2): 218–226.

37. Cubitza D., Becka M., Mueck W. et al. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban – an oral direct factor Xa inhibitor // *Blod.* – 2006; 108: Abstract 905.

38. Kubitza D., Becka M., Wensing G. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2005; 61: 873–880.

39. Kubitza D., Becka M., Zuehlsdorf M. et al. Effects of single-dose BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in subjects with extreme body weight // *Blood.* – 2005; 106: Abstract 1872.

40. Weinz C., Schwartz T., Pleiss U. et al. Metabolism and distribution of [14 C] BAY59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – in rat, dog and human // *Drug. Metab. Rev.* – 2004; 36 (suppl1): 98: abstract 196.

41. Turpie A. G., Fisher W. D., Bauer K. A. et al. OdiXa-Knee Study Group. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study // *J. Thromb. Haemost.* – 2005; 3 (11):2479–2486.

42. Eriksson B.I., Borris L., Dahl O.E. et al. ODiXa-HIP Study Investigators. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement // *J. Thromb. Haemost.* – 2006; 4 (1):121–128.

43. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban – an oral direct factor Xa inhibitor // *Blod.* – 2006; 108: Abstract 905.

44. Biemond B. J., Perzborn E., Friederich P. W. et al. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939) – an oral, direct factor Xa inhibitor // *Thromb. Haemost.* – 2007; 97 (3): 471–477.

45. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006; 46: 981–990.

46. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Rivaroxaban (BAY59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor has no clinically relevant interaction with naproxen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007; 63: 469–476.

47. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Co-administration of rivaroxaban – a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor – and clopidogrel in healthy subjects // *Eur. Heart. J.* – 2007; 28 Suppl1: Abstract 189.

48. Kubitza D., Becka M., Zuehlsdorf M. et al. No interaction between the novel, oral direct Factor Xa inhibitor BAY59-7939 and digoxin // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006; 46: Abstract 11.

49. Weinz C., Buetehorn U., Daehler H. P. et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in rats and dogs // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2004; 33 Suppl2: Abstract P0054.

50. Kubitza D., Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2006; 5 (8): 843–855.

51. Turpie A., Kassen M., Kakkar A. et al. A Pooled Analysis of Four Pivotal Studies of Rivaroxaban for the Prevention of Venous Thromboembolism after Orthopaedic Surgery: Effect on Symptomatic Venous Thromboembolism, Death, and Bleeding // *Blood.* – 2008; 112:36.

52. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011; 8; 365 (10): 883–91. Epub 2011, Aug 10.

53. 2008 Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_30_sept2008.pdf

54. Perzborn E., Harwardt M. Recombinant Factor VII apartially reverses the effects of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban on thrombin generation, but not the effects of thrombin inhibitors, in vitro // *J. Thromb. Haemost.* – 2007; 5 (2): Abstract P-W-640.

55. Tinell H., Huetter J., Perzborn E. Recombinant factor VII apartially reverses the anticoagulant effect of high-dose rivaroxaban – a novel, oral Factor Xa inhibitor – in rats // *J. Thromb. Haemost.* – 2007; 5 (2): Abstract P-W-652.

56. Perzborn E. FEIBA reverses the effects of a high dose of rivaroxaban in rats // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2008; 36: A40 AbstractP061.

57. Food and Drug Administration. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. – September, 8, 2011.

CURRENT ANTICOAGULANTS IN THE PREVENTION OF STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

G. Gendlin, MD; S. Borisov, Candidate of Medical Sciences; A. Melekhov, Candidate of Medical Sciences; A. Anisimova, MD; K. Anisimov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
Cardiac embolic strokes (CES) that are responsible for about 20% of all ischemic brain lesions are one of the important aspects of stroke. In patients with atrial fibrillation (AF), CES can be adequately prevented only when using oral anticoagulants, out of which warfarin is most widely used. However, its use entails a number of difficulties: undesirable food-drug interactions, a narrow therapeutic window, etc. Its alternative is dabigatran that compares well with warfarin in reducing the risk of stroke in subjects with AF; however, when given in a dose of 150 mg/day, it causes massive gastrointestinal bleeding more frequently than does warfarin. In the ROCKET trial, the direct factor Xa inhibitor rivaroxaban demonstrated to be more effective than warfarin in reducing the risk of acute stroke and extracerebral embolism in patients with AF and it did not differ from warfarin in safety parameters. Thus, rivaroxaban may become a promising alternative to warfarin for preventing acute stroke in subjects with AF.

Key words: stroke, atrial fibrillation, CHADS₂, warfarin, dabigatran, rivaroxaban.