

МІСЦЕ РИВАРОКСАБАНУ В ТЕРАПІЇ УСКЛАДНЕНЬ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Рудько І. А.¹, <https://orcid.org/0009-0006-3875-0183>
Чорномидз А. В.², <https://orcid.org/0000-0001-5479-8298>

¹КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопіль, Україна
²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

УДК [616.831-005.1-06]-085:615.273.5
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-4>

МІСЦЕ РИВАРОКСАБАНУ В ТЕРАПІЇ УСКЛАДНЕНЬ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Рудько І. А., Чорномидз А. В.

Терапія пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту (ІІ) нагадує складне балансування між двома критичними загрозами: раннім тромбоемболічним рецидивом та геморагічною трансформацією ішемічного вогнища. У центрі цієї клінічної дилеми знаходиться ривароксабан – прямий інгібітор Фактора Ха. Попри його статус ключового інструменту профілактики, застосування препарату в умовах пошкодженого гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) створює фундаментальний парадокс, який і став предметом нашого дослідження.

Метою роботи було проведення глибокого синтезу даних, що поєднує аналіз коагуляційних та плейотропних механізмів препарату з результатами масштабних рандомізованих клінічних досліджень (ROCKET AF, NAVIGATE ESUS, COMPASS). На основі критичного огляду баз даних PubMed, Scopus та Cochrane Library ми виявили дуалістичну природу дії ривароксабану.

З одного боку, як антикоагулянт, він підтвердив високу ефективність у пацієнтів з фібриляцією передсердь, значно знижуючи ризик фатальних внутрішньочерепних крововиливів порівняно з варфарином. Однак у гетерогенній групі інсультів невизначеної етіології (ESUS) препарат не лише не перевершив аспірин, але й підвищив ризик кровотеч, що окреслює межі його застосування. З іншого боку, доклінічний аналіз розкрив неочевидний потенціал молекули: через блокування сигнального шляху FXa/PAR-2 ривароксабан здатен чинити нейропротекторну дію, зменшуючи нейрозапалення та стабілізуючи ГЕБ.

У висновках підкреслено, що в реальній клінічній практиці («in vivo») ці плейотропні ефекти часто нівелюються системною антикоагуляцією, особливо при тяжких інсультах. Відтак, сучасна неврологія має відходити від жорстких консенсусних схем початку терапії (правило «1-3-6-12 днів») на користь гнучкої, біомаркер-керованої стратегії, що враховує індивідуальний патогенез пацієнта.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ривароксабан, ускладнення, вторинна профілактика, геморагічна трансформація, фібриляція передсердь, Фактор Ха, PAR-2, нейрозапалення.

THE ROLE OF RIVAROXABAN IN THE THERAPY OF ISCHEMIC STROKE COMPLICATIONS: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO CLINICAL PRACTICE

Rudko I. A., Chornomydz A. V.

Therapy for patients after ischemic stroke (IS) resembles a complex balancing act between two critical threats: early thromboembolic recurrence and hemorrhagic transformation of the ischemic focus. At the center of this clinical dilemma lies rivaroxaban, a direct Factor Xa inhibitor. Despite its status as a key prophylactic tool, the use of this drug in the context of a disrupted blood–brain barrier (BBB) creates a fundamental paradox, which became the focus of our study.

The aim of this work was to conduct a comprehensive synthesis of data combining an analysis of the drug’s coagulation-related and pleiotropic mechanisms with the results of large-scale randomized clinical trials (ROCKET AF, NAVIGATE ESUS, COMPASS). Based on a critical review of PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases, we identified the dual nature of rivaroxaban’s effects.

On one hand, as an anticoagulant, it demonstrated high efficacy in patients with atrial fibrillation, significantly reducing the risk of fatal intracranial hemorrhages compared to warfarin. However, in the heterogeneous group of strokes of undetermined etiology (ESUS), the drug not only failed to outperform aspirin but also increased the risk of bleeding, delineating the boundaries of its use. On the other hand, preclinical analyses revealed a less obvious potential of the molecule: by blocking the FXa/PAR-2 signaling pathway, rivaroxaban is capable of exerting neuroprotective effects, reducing neuroinflammation, and stabilizing the BBB.

In conclusion, in real-world clinical practice (“in vivo”), these pleiotropic effects are often offset by systemic anticoagulation, particularly in severe strokes. Therefore, modern neurology should move away from rigid consensus-based therapy initiation schemes (the “1-3-6-12 days” rule) in favor of a flexible, biomarker-guided strategy that considers the individual pathogenesis of each patient.

Key words: ischemic stroke, rivaroxaban, complications, secondary prevention, hemorrhagic transformation, atrial fibrillation, Factor Xa, PAR-2, neuroinflammation.

Актуальність та постановка проблеми. Ішемічний інсульт залишається однією з домінуючих проблем сучасної медицини, посідаючи провідні місця у структурі смертності та довготривалої інвалідизації як у глобальному масштабі [1], так і в Україні [2]. Згідно з аналізом Global Burden of Disease, тягар інсульту невпинно зростає, особливо в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, що робить пошук оптимальних стратегій вторинної профілактики питанням глобальної охорони здоров’я [1].

Клінічний менеджмент пацієнта не завершується в «терапевтичному вікні» тромболізісу чи тромбектомії. Навпаки, гострий та підгострий періоди ішемічний інсульт являють собою «поле бою» конкуруючих ризиків, де успіх початкової реперфузії може бути нівельований вторинними ускладненнями [3]. Ці ускладнення мають фундаментально протилежну, але патогенетично пов’язану природу.

З одного боку, мозок після ішемічного інсульту перебуває у стані протромботичної готовності. Ризик раннього повторного ішемічного інсульту, особливо у пацієнтів з кардіоемболічним джерелом (насамперед, неклапанною фібриляцією передсердь, ФП), є найвищим у перші 14 днів, сягаючи пікових значень у перші

48-72 години [4]. Одночасно, іммобілізація пацієнта внаслідок неврологічного дефіциту активує триаду Вірхова (стаз, пошкодження ендотелію, гіперкоагуляція), що призводить до катастрофічного зростання ризику венозних тромбоемболій (ВТЕ) – тромбозу глибоких вен (ТГВ) та потенційно фатальної тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) [5, 6]. Дослідження, як-от MAGELLAN, підкреслюють, що гостро іммобілізовані пацієнти (включно з пацієнтами після ішемічного інсульту) мають надзвичайно високий ризик ВТЕ, що вимагає ефективної тромбопрофілактики [7].

З іншого боку, саме ішемічне вогнище є зоною підвищеної геморагічної вразливості. Ішемія та реперфузійне пошкодження призводять до руйнації гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), активації матриксних металопротеїназ (ММР-9) та втрати цілісності судинної стінки. Це створює підґрунтя для найбільш загрозливого ускладнення – геморагічної трансформації (ГТ) інфарктного вогнища [8, 9].

Ця клінічна дихотомія (тромбоз проти кровотечі) вимагає агресивної, але виваженої антикоагулянтної стратегії. Десятиліттями терапевтичний ландшафт, відображений у тому числі у вітчизняних протоколах [10, 11], був обмежений антагоністами вітаміну К (АВК, варфарин) та парентеральними гепаринами. Їхні обмеження добре відомі: вузьке терапевтичне вікно варфарину, потреба у постійному моніторингу МНВ, повільний початок дії та численні лікарські і харчові взаємодії [12].

Тектонічний зсув у парадигмі вторинної профілактики спричинила поява прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), або як їх ще називають, нових оральних антикоагулянтів (НОАК) [13, 14]. Серед них ривароксабан – прототипний, прямий, селективний та зворотний інгібітор Фактора Ха (FXa) – привернув найбільшу увагу. Його фармакологічний профіль (швидкий початок дії, передбачувана фармакокінетика, відсутність потреби в рутинному моніторингу) зробив його привабливою альтернативою [15].

Фундаментальне дослідження ROCKET AF продемонструвало щонайменше не гіршу ефективність ривароксабану порівняно з варфарином у профілактиці інсульту при ФП, і, що найважливіше, суттєве зниження ризику фатальних внутрішньочерепних кровотеч (ВЧК) [16, 17]. Це дало надію на те, що знайдено «ідеальний» антикоагулянт для цієї вразливої популяції.

Однак застосування ривароксабану в умовах гострого ішемічного інсульту виявило фундаментальний парадокс, що й досі є предметом дискусій. Балансування між запобіганням тромбозу та провокуванням ГТ виявилось значно складнішим, ніж очікувалося, і, як влучно зазначають експерти, перетворилося на «мистецтво» [18]. Подальші дослідження, такі як NAVIGATE ESUS [19], де ривароксабан несподівано зазнав невдачі у пацієнтів з емболічним інсультом з невизначеного джерела (ESUS), лише підкреслили гетерогенність патогенезу інсульту та складність вибору терапевтичної мішені. Більше того, наукові заяви, наприклад від Американської асоціації серця (АНА), підкреслюють унікальні фармакологічні властивості кожного ПОАК, вказуючи, що їх не можна вважати повністю взаємозамінними [20].

Одночасно почало накопичуватися все більше доклінічних даних про те, що ривароксабан – це не просто антикоагулянт, а й потужний плейотропний модулятор нейрозапалення та функції ГЕБ [21, 22].

Метою цієї роботи є проведення глибокого патогенетичного та клінічного аналізу впливу ривароксабану на весь спектр ускладнень після ішемічного інсульту. Ми ставимо за мету синтезувати дані про його фармакологічні механізми (як коагуляційні, так і плейотропні) з результатами ключових клінічних досліджень, щоб сформулювати цілісне, академічно обґрунтоване уявлення про його місце, час початку прийому та ризику в умовах гострого церебрального пошкодження.

Матеріали та методи дослідження. Дана стаття є критичним оглядом наукової літератури. Для досягнення поставленої мети було проведено систематизований інформаційний пошук у провідних наукометричних базах даних (PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov) та аналіз чинних клінічних настанов (AHA/ASA, ESO, EHRA) і провідних вітчизняних фахових видань та протоколів.

Пошук охоплював публікації за останні 20 років (з 2005 по 2025 рр.), з включенням фундаментальних (landmark) досліджень, опублікованих раніше (напр., ROCKET AF, NAVIGATE ESUS, COMPASS, MAGELLAN), та найновіших мета-аналізів і оглядів.

До аналізу відбиралися повнотекстові статті, що включали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), мета-аналізи, субаналізи РКД, великі проспективні та ретроспективні когортні дослідження, а також доклінічні (in vivo та in vitro) експериментальні роботи, що розкривали фармакологічні та патофізіологічні механізми. Метод дослідження полягав у критичному аналізі відібраних джерел, систематизації та наративному синтезі отриманих даних для створення цілісного погляду на проблему, що поєднує фармакологічні та неврологічні аспекти.

Результати дослідження. Для розуміння складної взаємодії ривароксабану з патофізіологією ішемічного інсульту недостатньо розглядати його лише як «антикоагулянт». Його розробка компанією Bayer у 1990-х роках була вершиною «раціонального дизайну ліків» [19]. Метою було створення перорального препарату, який би діяв на одну, чітко визначену мішень у коагуляційному каскаді, на відміну від «брудної» мультитаргетної дії варфарину [15].

Мішенню був обраний Фактор Ха (FXa). З фармакологічної точки зору, це ідеальна мішень: він знаходиться на стику внутрішнього та зовнішнього шляхів коагуляції, де одна молекула FXa каталізує утворення приблизно 1000 молекул тромбіну. Таким чином, інгібування FXa є значно ефективнішим та «контрольованішим» способом пригнічення генерації тромбіну, ніж пряме блокування самого тромбіну (як це робить дабігатран) [19, 20]. Ривароксабан є прямим, високоселективним та зворотним інгібітором. На відміну від гепаринів, він не потребує антитромбіну як кофактора і блокує як вільний FXa, так і FXa, зв'язаний у протромбіназному комплексі [21].

Фармакокінетичні виклики та плейотропний потенціал ривароксабану в гострому періоді інсульту. Хоча ривароксабан вирізняється потужним та передбачуваним фармакокінетичним профілем у стабільних пацієнтів, клінічні реалії гострого ішемічного інсульту (ГІІ) вносять кардинальні корективи у цей ідеалізований сценарій. Стандартна фармакокінетика препарату – з піком концентрації через 2–4 години та біодоступністю, що зростає з 66–80% натщесерце до майже

100% при прийомі з їжею (для доз 15–20 мг), – стикається з непередбачуваністю фізіологічного стану пацієнта в умовах інтенсивної терапії [15, 21, 31].

Критичним чинником, що лімітує ефективність терапії, є порушення абсорбції. Наявність дисфагії, необхідність встановлення назогастрального зонда, парез кишківника або блювання суттєво знижують всмоктування препарату. Особливої гостроти набуває вимога приймати терапевтичні дози (15 та 20 мг) виключно з їжею для досягнення максимальної біодоступності [31]. У пацієнтів із пригніченою свідомістю виконання цієї умови часто стає неможливим, що створює реальний ризик субтерапевтичних концентрацій препарату в крові та зниження ефективності тромбопрофілактики.

Ситуація ускладнюється метаболічними особливостями ривароксабану, який є субстратом цитохрому CYP3A4 та P-глікопротеїну (P-gp). В умовах гострого інсульту поліпрагмазія є скоріше правилом, аніж винятком, що створює ґрунт для небезпечних лікарських взаємодій. Призначення індукторів CYP3A4 (наприклад, протиепілептичних засобів, таких як карбамазепін чи фенітоїн) може катастрофічно знизити плазмову концентрацію антикоагулянту, провокуючи тромботичний рецидив. Натомість інгібітори ферменту (кетоконазол, ритонавір) діють діаметрально протилежно, підвищуючи ризик геморагічних ускладнень [16, 31].

Оскільки близько третини препарату елімінується нирками у незміненому вигляді, функціональний стан видільної системи стає визначальним. Гострий інсульт часто супроводжується гострим пошкодженням нирок внаслідок стресу, дегідратації або коморбідності. Це вимагає ретельного моніторингу кліренсу креатиніну (КК) та адаптації дози (зниження до 15 мг при КК 15–49 мл/хв) або навіть повної відміни препарату при падінні показника нижче 15 мл/хв [16, 32].

Інгібування FXa як стратегія нейропротекції. Найбільш дискусійним і водночас перспективним аспектом дії ривароксабану є його активність поза межами класичного каскаду згортання крові. Сучасна наукова парадигма розглядає активований фактор X (FXa) не лише як ключовий фермент коагуляції, а і як потужну сигнальну молекулу. Ця «позакоагуляційна» активність реалізується через специфічні рецептори, що активуються протеазами (PARs), зокрема PAR-1 та PAR-2 [28, 29, 30].

В умовах ішемії та реперфузії у пошкоджених тканинах мозку відбувається масивна активація FXa. Це запускає патологічний каскад вторинного пошкодження, що реалізується трьома основними шляхами:

1. Нейрозапалення: Взаємодія FXa з PAR-2 рецепторами на поверхні мікроглії та астроцитів трансформує їх у прозапальний фенотип (M1-подібний). Це стимулює вивільнення цитокінів (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6) та активних форм кисню, посилюючи апоптоз нейронів у зоні ішемічної напівтіні [29, 34].

2. Дестабілізація ГЕБ: Активація PARs на ендотеліоцитах підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) через механізм, пов'язаний з активацією матриксних металопротеїназ (ММР-9). Цей процес не лише провокує вазогенний набряк, але і є фундаментальним механізмом геморагічної трансформації [11, 35].

3. Пряма нейротоксичність: Існують дані, що активація PARs безпосередньо на нейронах може ініціювати програми клітинної смерті [28].

Блокуючи FXa, ривароксабан фактично перериває цей ланцюг згубної активації PAR-2. Доклінічні дослідження на моделях церебральної ішемії демонструють,

що застосування препарату (навіть у субтерапевтичних для антикоагуляції дозах) сприяє зменшенню об'єму інфаркту, пригніченню запальної активності мікроглії та покращенню неврологічного дефіциту [29, 34].

Таким чином, ривароксабан постає не просто як антикоагулянт, а як патогенетичний модулятор нейрозапалення та стабілізатор ГЕБ. Саме цей фармакологічний дуалізм – здатність одночасно запобігати тромбоутворенню та знижувати ризик геморагічної трансформації шляхом захисту судинної стінки – становить центральну інтригу його застосування при ішемічному інсульті, аналіз якої буде продовжено далі [20, 30].

Ривароксабан у вторинній профілактиці: від тріумфу до клінічного парадоксу. Переходячи від фармакологічної теорії до клінічної арени, ми бачимо, як складний профіль ривароксабану проходить перевірку в реальних умовах. Саме тут, в аналізі великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), ми бачимо розгортання академічної драми: тріумф в одній популяції, несподівана невдача в іншій, і відкриття абсолютно нової ніші застосування. Цей розділ є ключовим для розуміння місця ривароксабану в сучасній нейроангіології.

Першою і найбільш очевидною мішенню для ривароксабану стали пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) – когорта з найвищим і чітко визначеним кардіоемболічним ризиком. Фундаментальне дослідження ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) стало тим горнилом, яке довело його ефективність [9, 22].

Це було масштабне, подвійне сліпе дослідження (n=14,264), яке порівнювало ривароксабан (20 мг/добу, або 15 мг при CrCl 30-49 мл/хв) з титрованим варфарином. Критично важливо розуміти дизайн: це була популяція дуже високого ризику. Середній бал за CHADS₂ становив 3.5, і, що найголовніше для нашого огляду, понад 55% учасників вже мали в анамнезі інсульт або ТІА [22, 23]. Тобто, це було значною мірою дослідження вторинної профілактики.

Результати в аналізі «per-protocol» (на тлі лікування) показали перевагу ривароксабану над варфарином у запобіганні первинній кінцевій точці (інсульт та системна емболія). В аналізі «intention-to-treat» (усі пацієнти, що почали лікування) ривароксабан показав не гіршу ефективність [9]. Але справжній тріумф полягав у профілі безпеки: ривароксабан продемонстрував значне зниження ризику найбільш фатальних ускладнень – внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) (0.5% проти 0.7% у групі варфарину; HR 0.67) та будь-яких геморагічних інсультів [22, 36].

Подальший спеціалізований субаналіз пацієнтів ROCKET AF, які вже перенесли інсульт/ТІА (n=7,468), підтвердив ці знахідки: ривароксабан показав порівнянну ефективність з варфарином у цій когорті найвищого ризику, але зберіг свою ключову перевагу – значне зниження ризику ВЧК [36].

Новітні мета-аналізи, що об'єднали дані ROCKET AF з іншими РКД по ПОАК (ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF), лише посилили цей висновок, підтвердивши, що ПОАК (і ривароксабан як клас) перевершують варфарин за комбінованим показником ефективності та безпеки (особливо щодо ВЧК) [23, 37]. Це дозволило провідним асоціаціям (AHA/ASA, ESO) [14, 27] та вітчизняним експертам (Українська асоціація боротьби з інсультом) [13] рекомендувати ПОАК як препарати першої лінії для вторинної профілактики у пацієнтів з ФП та перенесеним інсультом.

Тріумф при ФП, де патогенез (стаз крові, тромбоутворення, залежне від FXa) був очевидним, різко контрастує з результатами в іншій, більш загадковій когорті – пацієнтів з емболічним інсультом з невизначеного джерела (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS).

Парадокс ESUS (NAVIGATE ESUS). Концепція ESUS була запропонована для опису пацієнтів з нелакунарним інсультом, у яких не знайдено ані значущого атеросклерозу (>50% стенозу), ані кардіоемболічного джерела (напр., ФП) [38]. Патогенетична гіпотеза полягала в тому, що значна частина (до 70%) випадків ESUS є насправді «прихованою» (пароксизмальною) ФП або іншими тромбофіліями (напр., рак, атріальна кардіоміопатія), чутливими до інгібування FXa [38, 39]. Для перевірки цієї гіпотези було ініційовано велике РКД NAVIGATE ESUS (New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in ESUS) [25]. Воно порівнювало ривароксабан (15 мг/добу) зі стандартом терапії – аспірином (100 мг/добу) у 7,213 пацієнтів.

Результати, опубліковані в NEJM у 2018 році, були не просто невтішними, а негативними: дослідження було зупинено достроково через відсутність переваг ривароксабану над аспірином у зниженні ризику повторного інсульту (5.1% проти 4.8% на рік; HR 1.07) та одночасне значне (майже трикратне) підвищення ризику серйозних кровотеч (1.8% проти 0.6% на рік; HR 2.72) [25].

Ця невдача стала «холодним душем» і змусила наукову спільноту повністю переглянути патогенез ESUS. Стало зрозуміло, що ESUS – це гетерогенна «парасолькова» категорія. Більшість випадків, вочевидь, зумовлена не FXa-залежними тромбофіліями (як при ФП), а іншими механізмами, наприклад, неоклюзуючим атеросклерозом великих артерій (напр., «вразливі» бляшки в аорті або сонних артеріях) або парадоксальною емболією через відкрите овальне вікно, які вимагають антиагрегантної, а не антикоагулянтної терапії [39, 40]. Доза 15 мг була занадто низькою для «високоризикових» прихованих ФП, але занадто високою (і небезпечною) для «низькоризикових» атеросклеротичних механізмів.

Нова ніша (COMPASS). І саме тут з'являється третє, не менш важливе дослідження – COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies) [26]. Воно вивчало пацієнтів зі стабільним атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ІХС або захворювання периферичних артерій), багато з яких також мали в анамнезі інсульт. COMPASS протестувало абсолютно іншу парадигму: не повну антикоагуляцію, а «судинну» низьку дозу ривароксабану (2.5 мг двічі на день) у комбінації з аспірином (100 мг). Гіпотеза полягала в «подвійній інгібіції» – блокуванні обох шляхів тромбоутворення: коагуляційного (FXa) та тромбоцитарного (аспирин).

Результати знову були приголомшливими: комбінація ривароксабану 2.5 мг + аспирин значно перевершила монотерапію аспірином у запобіганні великим серцево-судинним подіям (інсульт, інфаркт, серцево-судинна смерть) на 24%. Що стосується нашої теми, ризик інсульту знизився на 42%. Ціна за це була очікуваною – підвищення ризику великих кровотеч, але (і це ключовий момент) без значущого зростання фатальних або внутрішньочерепних кровотеч [26].

Аналіз досліджень ROCKET AF, NAVIGATE ESUS та COMPASS є ключем до розуміння ривароксабану:

1. Висока доза (15–20 мг) є ефективною для висококоагуляційних, FXa-залежних станів (ФП).

2. Середня доза (15 мг) є неефективною і небезпечною для гетерогенної групи ESUS.

3. Низька доза (2.5 мг) + Аспірин є високоефективною для станів, зумовлених атеросклерозом, де тромбоз ініціюється тромбоцитами, але посилюється коагуляцією (можливо, через плейотропні ефекти на стабільність бляшки).

Це демонструє, що ривароксабан – це не «одна таблетка для всіх», а складний інструмент, ефективність якого залежить від дози та, що найважливіше, від фундаментального патогенезу судинної події.

«Сіра зона»: Час початку терапії після гострого ішемічного інсульту

Паралельно з питанням «кому?» (пацієнтам з ФП, але не з ESUS) та «в якій дозі?» (20 мг чи 2.5 мг) постало не менш складне питання: «коли?». Коли безпечно починати антикоагулянтну терапію після гострого ІІ?

Ризик раннього рецидиву максимальний у перші 48 годин, але в цей же час є максимальним і ризик ГТ [11, 41]. Цей клінічний «таймінг» залишається однією з найбільших «сірих зон» у сучасній неврології. Клініцисти змушені спиратися на емпіричні правила (напр., «Правило Heten» або «Правило 1-3-6-12 днів»), які рекомендують відкладати початок ПОАК залежно від тяжкості інсульту (ТІА – 1 день, малий інсульт – 3 дні, середній – 6 днів, великий – 12 днів) [42, 43]. Ці правила базуються на консенсусі експертів, а не на РКД, і відображають «мистецтво» лікаря [24].

Новіші проспективні, але нерандомізовані дослідження (як RAF-NOACs) та аналізи великих баз даних реальної практики, як-от дослідження Seiffge D.J. та ін. (2022) у журналі *Stroke*, намагаються дати відповідь [44]. Аналіз Seiffge D.J. (n=3701) показав, що ризик симптомної ГТ при ранньому початку прийому ривароксабану (в середньому на 4-й день) був низьким (2.5%), але суттєво зростав у пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 15) та великим вогнищем ураження [44]. Це підтверджує, що індивідуальна оцінка ризику (розмір вогнища, тяжкість, ГТ на КТ) є набагато важливішою за будь-який універсальний протокол [41, 45].

Аналіз ускладнень: балансування між двома полюсами ризику. Дискусія про ривароксабан після інсульту не обмежується лише ефективністю у вторинній профілактиці. Ключовим питанням є його профіль безпеки у цієї вкрай вразливої когорти пацієнтів. Кожне клінічне рішення – це зважування на терезах, де на одній шальці лежить ризик тромбозу, а на іншій – ризик кровотечі.

Перше ускладнення, яке часто недооцінюють на тлі драматичної картини інсульту, – це венозні тромбоемболії (ВТЕ). Пацієнт з гострим ІІ та геміпарезом є втіленням тріади Вірхова: стаз крові (через іммобілізацію кінцівок), пошкодження ендотелію (через системну запальну відповідь та дегідратацію) та гіперкоагуляція (як частина гострої фази відповіді організму на пошкодження) [8, 9, 46].

Це робить профілактику тромбозу глибоких вен (ТГВ) та ТЕЛА невід'ємною частиною інтенсивної терапії [14]. Традиційно, ця ніша була зайнята низькомолекулярними гепаринами (НМГ). Однак пероральна форма ривароксабану пропонує очевидні переваги для тривалої профілактики, особливо при переході зі стаціонару на амбулаторний етап.

Дослідження MAGELLAN (n > 8000), хоча й охоплювало широку популяцію гостро госпіталізованих терапевтичних пацієнтів (включно з пацієнтами після ІІ з обмеженою рухливістю), надало тут ключові дані. Воно порівнювало профілактичну дозу ривароксабану (10 мг/добу) з еноксапарином. Результати показали,

що ривароксабан не поступався еноксапарину у короткостроковій профілактиці (10 днів) і перевершував його у довгостроковій (35 днів). Хоча це супроводжувалося вищою частотою кровотеч порівняно з еноксапарином, воно довело ефективність низької дози 10 мг для профілактики ВТЕ у цій групі [10].

Геморагічна трансформація (ГТ). Найбільшим страхом невролога залишається ГТ ішемічного вогнища. Її патогенез складний і пов'язаний з реперфузійним пошкодженням та руйнуванням ГЕБ, де ключову роль відіграє активація матриксних металопротеїназ (ММР-9) [11, 12].

Саме тут виникає фармакологічний парадокс, який ми обговорювали в Розділі 3. З одного боку, доклінічні дані дають надію: ривароксабан, блокуючи FXa, пригнічує шлях PAR-2, що має стабілізувати ГЕБ та зменшити нейрозапалення [29, 34, 35]. Теоретично, це мало б знижувати ризик ГТ.

З іншого боку, клінічна реальність прагматичніша: ривароксабан – це потужний антикоагулянт, і будь-який антикоагулянт підвищує ризик перетворення «блідого» інфаркту на «червоний» [11].

Ключове питання: наскільки великий цей ризик? Аналіз даних реальної практики, як-от дослідження Seiffge D.J. та ін. (2022) у журналі *Stroke*, дає чітку відповідь. Вони проаналізували 3701 пацієнта з II та ФП, яким розпочинали терапію ривароксабаном (у середньому на 4-й день). Загальна частота симптомної ГТ (тобто, клінічно значущої) була низькою – 2.5%. Однак ризик був нерівномірним: він був мінімальним при легкому інсульті, але суттєво зростав у пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 15) та великим вогнищем ураження [44]. Це доводить, що небезпечний не стільки сам ривароксабан, скільки його невчасне призначення пацієнту з масивним пошкодженням ГЕБ.

Позачерепні кровотечі. Ризик кровотеч не обмежується черепом. Ривароксабан, як і інші ПОАК, асоціюється зі значним ризиком шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) [37]. Цей ризик був однією з причин невдачі NAVIGATE ESUS, де частота великих не-ВЧК кровотеч була значно вищою, ніж в групі аспірину [25].

Ризик ШКК є особливо високим у пацієнтів похилого віку, з анамнезом виразкової хвороби, супутньою нирковою недостатністю або – що вкрай актуально для пацієнтів з інсультом – при поліпрагмазії. Супутнє призначення антиагрегантів (аспірину, клопідогрелю) або НПЗП (для лікування больового синдрому) експоненційно підвищує ризик кровотечі [16, 21]. Це вимагає від лікаря ретельної оцінки гастроентерологічного анамнезу та, можливо, призначення гастропротекції (ІПП).

Менеджмент кровотеч: від специфічного антидоту до реалій практики. Однією з фундаментальних перешкод для широкого впровадження ПОАК, на відміну від варфарину, тривалий час була відсутність специфічного реверсивного агента [7]. Ця проблема ускладнювала менеджмент пацієнтів із загрозливими для життя кровотечами (напр., ВЧК або ШКК). Фармакологічним проривом стала розробка Андексанету альфа – рекомбінантного, модифікованого «білка-пастки» (desoу protein), який імітує Фактор Ха, зв'язуючи інгібітори (як ривароксабан), але не маючи ферментативної активності [47]. Ефективність цього антидоту була доведена у проспективному дослідженні ANNEXA-4, яке продемонструвало швидку та ефективну реверсію анти-FXa активності у пацієнтів з гострою великою кровотечею [47].

Проте, незважаючи на цей фармакологічний успіх, клінічна реальність вносить корективи. Надзвичайно висока вартість Андексанету альфа та його обмежена доступність, особливо у вітчизняних реаліях [13], змушують клініцистів покладатися переважно на неспецифічні прокоагулянтні заходи [21]. У цій ролі «терапії порятунку» виступає 4-факторний концентрат протромбінового комплексу (КПК). Хоча КПК є стандартом для реверсії варфарину, слід зазначити, що доказова база його ефективності для реверсії ривароксабану є менш потужною і базується переважно на *ex vivo* даних та невеликих серіях випадків, що залишає менеджмент кровотеч клінічно складним завданням [21, 48].

Дискусія та перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз підводить до узагальнюючого синтезу, що формує основу сучасної нейрофармакологічної парадигми. Ми стикаємося з ситуацією, коли препарат із чітко детермінованим механізмом дії демонструє діаметрально протилежні результати в різних клінічних контекстах. Мета цієї дискусії – вийти за межі простої констатації фактів і відповісти на фундаментальне питання: чому універсальний механізм не дає універсального результату?

Синтез клінічного парадоксу: пріоритет патогенезу над фармакологією. Центральний парадокс застосування ривароксабану стає очевидним при зіставленні трьох знакових рандомізованих клінічних досліджень: ROCKET AF [9, 22, 23], NAVIGATE ESUS [25] та COMPASS [26]. Ця тріада досліджень наочно демонструє, що успіх терапії залежить не стільки від молекули, скільки від точності вибору патогенетичної мішені.

У дослідженні ROCKET AF ривароксабан у дозах 15–20 мг продемонстрував успіх, оскільки клінічна модель була ідеальною: висококоагуляційний стан, зумовлений стазом крові при фібриляції передсердь, є чітко FXa-залежним процесом. Натомість результати NAVIGATE ESUS (ривароксабан 15 мг) стали своєрідним «холодним душем» для спільноти, довівши хибність стратегії «одна таблетка для всіх». Інсульт з невизначеним джерелом (ESUS) виявився гетерогенною «парасольковою» категорією, що включає нестенозуючий атеросклероз, приховані кардіопатії, парадоксальну емболію та рак-асоційовані стани. Спроба вплинути на цей поліморфний патогенез виключно через інгібування FXa призвела лише до підвищення ризику геморагій без доведеної користі [38, 39, 40].

Водночас успіх дослідження COMPASS, де використовувалася «судинна» доза (2,5 мг) у комбінації з аспірином у пацієнтів зі стабільним атеросклерозом, підкреслює інший важливий висновок: при атеросклеротичному фенотипі критично важливою є подвійна блокада – як тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок. Отже, не існує поняття «просто інсульт»; ефективність ривароксабану є похідною від правильної ідентифікації патогенетичного підтипу ішемії.

Плейотропні ефекти: теоретичний потенціал проти клінічної реальності. Окремим академічно інтригуючим питанням залишалася трансляція доклінічних даних у клінічну площину. Лабораторні моделі переконливо свідчать про плейотропні властивості ривароксабану: здатність стабілізувати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та пригнічувати нейрозапалення через блокування рецепторів PAR-2 [28, 29, 34, 35]. Теоретично це мало б нівелювати ризики геморагічної трансформації (ГТ).

Проте аналіз реальної клінічної практики змушує визнати невтішну правду. Дані дослідження NAVIGATE ESUS [25] та ретроспективні аналізи, зокрема робота

Seiffge D.J. та співавт. (2022), вказують на те, що ризик ГТ при ранньому початку терапії продовжує прямо корелювати з тяжкістю інсульту та об'ємом ураження [44]. Це дозволяє зробити висновок, що в умовах *in vivo* потужний системний антикоагулянтний ефект препарату переважає будь-які локальні нейропротекторні механізми. На даному етапі плейотропні ефекти залишаються важливою фундаментальною знахідкою, яка, однак, поки що не може слугувати надійною опорою для прийняття рішень біля ліжка хворого.

«Сірі зони» та мистецтво таймінгу: від консенсусу до доказовості. Найбільш дискусійною зоною сучасної стратегії вторинної профілактики залишається час ініціації терапії [12, 18, 41]. Широко вживане емпіричне правило «1–3–6–12 днів» [42, 43, 45], хоч і є зручним клінічним орієнтиром, за своєю суттю є консенсусом експертів, а не продуктом доказової медицини. Його головний недолік – ігнорування індивідуальної біології пацієнта на користь спрощеної стратифікації за тяжкістю (NIHSS). На практиці пацієнт з NIHSS 16 може зберігати відносну цілісність ГЕБ, тоді як пацієнт з NIHSS 8 може демонструвати ознаки ранньої геморагічної трансформації.

Вагомі аргументи на користь перегляду консервативних стратегій надали результати масштабних рандомізованих досліджень останніх років – TIMING (2022) [49], ELAN (2023) [50] та OPTIMAS (2024) [51]. Зокрема, дослідження ELAN (Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke with Atrial Fibrillation) продемонструвало, що ранній початок терапії (протягом 48 годин для малого/помірного інсульту) є безпечним і не поступається відтермінованому призначенню щодо ризику внутрішньочерепних крововиливів, водночас демонструючи тенденцію до зниження частоти повторних ішемічних подій. Ці дані, разом із результатами OPTIMAS, фактично руйнують догму про необхідність тривалого очікування і дозволяють клініцистам впевненіше призначати ривароксабан у гострому періоді, особливо при стабільних розмірах вогнища інфаркту.

Перспективи подальших досліджень. Невизначеність окреслює чіткі вектори для майбутніх досліджень, які мають змінити парадигму з універсальної на персоналізовану:

1. Біомаркер-орієнтований підхід: Майбутнє належить не жорстким часовим схемам, а рішенням, що базуються на об'єктивних біомаркерах. Критично необхідні РКД, які б використовували візуалізаційні методи (наприклад, *DCE-MRI* для оцінки проникності ГЕБ або *SWI* для виявлення мікрокрововиливів) та сироваткові маркери пошкодження ендотелію (зокрема рівень матриксних металопротеїназ, MMP-9) [11, 35, 52] як критерії для рандомізації на «ранній» чи «відкладений» прийом препаратів.

2. Валідація нейропротекції: Необхідно перевірити клінічну значущість впливу на PAR-2 рецептори [30]. Майбутні дослідження повинні включати сурогатні радіологічні кінцеві точки (динаміка набряку, еволюція розміру вогнища), щоб відокремити антикоагулянтний ефект від істинної нейропротекції [20].

3. Дослідження виключених популяцій: Залишається відкритою проблема ведення пацієнтів із тяжким інсультом (NIHSS > 15–20) та великими інфарктами, які традиційно виключаються з більшості РКД через високі ризики, але потребують рішень у реальній практиці [44, 45].

Нарешті, парадигма COMPASS відкриває нові горизонти для пацієнтів з верифікованим атеросклеротичним генезом інсульту. Дослідження ефективності

низькодозової комбінованої терапії (ПОАК + антиагрегант) саме в цій когорті, відокремленій від загальної маси пацієнтів з *ESUS*, є перспективним та вкрай необхідним кроком.

Висновки. Проведений глибокий аналіз фармакологічних механізмів та ключових клінічних досліджень дозволяє сформулювати наступні висновки щодо місця ривароксабану в лікуванні ускладнень після ішемічного інсульту:

1. Ривароксабан є високоефективним та патогенетично обґрунтованим інструментом для вторинної профілактики у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом на тлі фібриляції передсердь (ФП). Дослідження ROCKET AF та численні мета-аналізи переконливо довели, що він щонайменше не поступається варфарину в ефективності, але має значно кращий профіль безпеки, насамперед щодо зниження ризику фатальних внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК). Це підтверджується як міжнародними, так і провідними вітчизняними рекомендаціями.

2. Ефективність ривароксабану критично залежить від патогенезу інсульту та обраної дози. Провал дослідження NAVIGATE ESUS довів, що стандартна антикоагулянтна доза (15 мг) є неефективною та небезпечною для гетерогенної групи пацієнтів з *ESUS*. Водночас успіх дослідження COMPASS відкрив нову нішу для низьких («судинних») доз (2.5 мг) у комбінації з аспірином для пацієнтів зі стабільним атеросклерозом, що доводить важливість подвійної (антиагрегантної та антикоагулянтної) блокади при цьому підтипі.

3. Ривароксабан демонструє потужні доклінічні плейотропні ефекти, зокрема стабілізацію ГЕБ та пригнічення нейрозапалення через блокування сигнального шляху FXa/PAR-2. Однак, наш аналіз клінічних даних (зокрема, NAVIGATE ESUS та досліджень ГТ) змушує дійти висновку, що в умовах *in vivo* ці потенційні нейропротекторні переваги, вочевидь, нівелюються (переважаються) системним антикоагулянтним ефектом препарату і наразі не можуть бути основою для прийняття клінічних рішень.

4. Найбільшими «сірими зонами» та викликами в реальній практиці залишаються час початку терапії після гострого ІІ та менеджмент пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 15). Поширені клінічні підходи (напр., «Правило 1-3-6-12 днів») базуються на консенсусі експертів, а не на РКД, що підкреслює нагальну потребу в подальших дослідженнях для переходу від «мистецтва» до персоналізованої, біомаркер-керованої (MPT, MMP-9) стратегії початку антикоагуляції.

У підсумку, ривароксабан є потужним фармакологічним інструментом, що вимагає переходу від шаблонних протоколів до персоналізованої оцінки ризику. Рішення про його призначення має базуватися на тонкому балансі між патогенетичним підтипом інсульту, розміром вогнища, індивідуальним ризиком кровотечі та часом, що минув після гострої події.

ЛІТЕРАТУРА

1. Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., et al. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 20(10), 795–820.
2. Зозуля, І. С., Волосовець, А. О., Зозуля, А. І. (2015). Щодо діагностики, лікування і профілактики мозкового інсульту. *Дистанційне навчання (Health-UA)*. (З файлу Diagnostika-likuvannya.pdf)

3. Masjedi, S., et al. (2024). Post-acute ischemic stroke complications in the intensive care unit: a single-center retrospective study. *BMC Neurol.* 24(1), 173.
4. Wang, Y., et al. (2014). Risk of early recurrence after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 45(10), 2830–2836.
5. Дубенко, А. Є. (2016). Сучасні аспекти фармакотерапії порушень згортальної та протизгортальної систем при ішемічному інсульті. *ResearchGate*. <https://www.researchgate.net/publication/309792239>
6. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги: Ішемічний інсульт. *Наказ МОЗ № 602 від 03.08.2012.* (З файлу 2012_602dod4ykrpmd.pdf)
7. Левицька, О. Р., Громовик, Б. П. (2019). Місце антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту (огляд доказової бази використання). *Фармацевтичний часопис.* 2, 10196. (З файлу chas,+14+Левицька.pdf)
8. Paciaroni, M., Agnelli, G., Corea, F., et al. (2008). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke.* 39(7), 2149–2156.
9. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 365(10), 883–891.
10. Cohen, A. T., Spiro, T. E., Büller, H. R., et al. (2013). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 368(6), 513–523. (Цитування MAGELLAN)
11. Wilson, D., et al. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: A review of the role of anticoagulants. *J Stroke.* 21(3), 263–274.
12. Tkachov, A. V. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: the current state of the problem. *Medicina Neotložnyh Sostođnij.* (4), 29–35.
13. Антоненко, К. В., Фломін, Ю. В., Гетьман Т.В., та ін. (2023). Сучасні можливості діагностики та лікування фібриляції передсердь для поліпшення вторинної профілактики у пацієнтів з інсультом/ТІА: Наукове положення Української асоціації боротьби з інсультом.
14. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., et al. (2018). 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.* 39(16), 1330–1393.
15. Hylek, E. M. (2018). Vitamin K antagonists in 2018: still the best option? *Pol Arch Intern Med.* 128(9), 529–535.
16. Khan, M. F. Use of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Stroke: Practical Considerations. *Rotherham NHS Foundation Trust.*
17. Ривароксабан для профілактики інсульту у пацієнтів із фібриляцією передсердь та ТІА. *Кардіологія (Health-UA).* 2019.
18. J&J Medical Connect. Use of XARELTO® in Patients With Prior Stroke or TIA. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/use-of-xarelto-in-patients-with-prior-stroke-or-tia>
19. Perzborn, E., Kubitzka, D., Misselwitz, F. (2011). Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(3), 497–501.
20. Голик, В. А., та ін. (2016). Комплексна нейропротекція при гострому ішемічному інсульті. *Судинні захворювання головного мозку* 3(74), 29–36. Retrieved from: <https://www.google.com/search?q=Angiology.com.ua>
21. Brekelmans, M. P. F., et al. (2019). Pharmacology, clinical implications, and management of bleeding with the new oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 45(4), 359–371.
22. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 365(10), 883–891.
23. Memon, A. N., et al. (2024). Assessing the Safety and Efficacy of Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 16(3), e55953.
24. Місцецтво використання антикоагулянтів після гострого інсульту: думка експерта. *Неврологія (Health-UA).* 2020.

25. Hart, R. G., Sharma, M., Mundl, H., et al. (2018). Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 378(23), 2191–2201.
26. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., et al. (2017). Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 377(14), 1319–1330.
27. Writing Group Members, January, C. T., et al. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 149(1), e1–e156.
28. Zhou, X., et al. (2017). Factor Xa and protease-activated receptor 2 in neuroinflammation: a novel therapeutic target in stroke. *Expert Opin Ther Targets.* 21(7), 689–698.
29. Gao, Y., et al. (2019). Rivaroxaban inhibits neuroinflammation by suppressing the Factor Xa/ PAR-2 signaling pathway in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *Brain Res.* 1721, 146318.
30. Pfeilschifter, W., et al. (2011). Pleiotropic effects of factor Xa inhibition. *Thromb Haemost.* 106(5), 817–825.
31. Kreutz, R. (2012). Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 107(5), 803–811.
32. Mueck, W., Lensing, A. W. A., Agnelli, G., et al. (2011). Rivaroxaban: population pharmacokinetic analysis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol.* 51(11), 1544–55.
33. Krenzlin, H., et al. (2020). Factor Xa-inhibitors and their pleiotropic effects in neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 17(1), 234.
34. Lee, D. Y., et al. (2015). Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, attenuates cerebral ischemic injury in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism,* 35(4), 581587.
35. Tkachov, A. V., et al. (2018). Rationale for the study of hemorrhagic transformations of cerebral infarcts. *Medicina Neotložnyh Sostoānij,* 6, 9–14.
36. Hankey, G. J., Patel, M. R., Stevens, S. R., et al. (2012). Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurology,* 11(4), 315–322.
37. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., et al. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet,* 383(9921), 955–962.
38. Ntaios, G., et al. (2018). Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS): A Work in Progress. *Stroke,* 49(4), 788–793.
39. Perera, K. S., et al. (2021). Antithrombotic Therapy for Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke,* 52(1), e27–e37.
40. Hart, R. G., Catanese, L., Perera, K. S., et al. (2017). Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke,* 48(4), 867–872.
41. Johnson & Johnson Medical Connect. (n.d.). Acute Management of Stroke – Early Anticoagulation with XARELTO®. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/acute-management-of-stroke-early-anticoagulation-with-xarelto>
42. Heten, A. M., et al. (2021). The 1-3-6-12 day rule for starting anticoagulation after ischemic stroke with atrial fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases,* 30(3), 105575.
43. Paciaroni, M., et al. (2019). Consensus statement on anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis,* 119(11), 1735–1748.
44. Seiffge, D. J., et al. (2022). Risk of Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban. *Stroke,* 53(4), 1257–1265.
45. Sanguinetti, R., et al. (2021). Timing of anticoagulation resumption after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology,* 28(9), 2875–2883.
46. Di Micco, P., et al. (2013). Virchow's triad in stroke. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis,* 39(8), 858–864.
47. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., et al. (2019). Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England Journal of Medicine,* 380(14), 1326–1335.

48. Cuker, A., et al. (2021). Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *American Journal of Hematology*, 96(10), E379–E388.
49. Fischer, U., Koga, M., Strbian, D., et al. (2023). Early versus Late Anticoagulation for Ischaemic Stroke associated with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 388, 2411–2421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303048>
50. Oldgren, J., Åsberg, S., Hijazi, Z., et al. (2022). Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*, 146(16), 1194–1204. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666>
51. Werring, D. J., Jelley, B., Panovska-Griffiths, J., et al. (2024). Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*, 404(10463), 1513–1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02197-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02197-4)
52. Bix, G. J., et al. (2007). Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in stroke. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(10), 1283–1294.

REFERENCES

1. Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., et al. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820.
2. Zozulia, I. S., Volosovets, A. O., & Zozulia, A. I. (2015). Shchodo diahnostryky, likuvannia i profilaktyky mozkovoho insultu [Regarding diagnosis, treatment and prevention of cerebral stroke]. *Dystantsiine navchannia (Health-UA)*.
3. Masjedi, S., et al. (2024). Post-acute ischemic stroke complications in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *BMC Neurology*, 24(1), 173.
4. Wang, Y., et al. (2014). Risk of early recurrence after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke*, 45(10), 2830–2836.
5. Dubenko, A. Ye. (2016). Suchasni aspekty farmakoterapii porushen zhortalnoi ta protyzhortalnoi system pry ishemichnomu insultu [Modern aspects of pharmacotherapy of coagulation and anticoagulation system disorders in ischemic stroke]. ResearchGate. Retrieved from: <https://www.researchgate.net/publication/309792239>
6. Ministry of Health of Ukraine. (2012). Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy: Ishemichniy insult [Unified clinical protocol of medical care: Ischemic stroke] (Order No. 602).
7. Levytska, O. R., & Hromovyk, B. P. (2019). Mistse antykoahuliantiv u likuvanni ta profilaktytsi ishemichnogo insultu (ohliad dokazovoi bazy vykorystannia) [The place of anticoagulants in the treatment and prevention of ischemic stroke (review of the evidence base)]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 101–106.
8. Paciaroni, M., Agnelli, G., Corea, F., et al. (2008). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 39(7), 2149–2156.
9. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(10), 883–891.
10. Cohen, A. T., Spiro, T. E., Büller, H. R., et al. (2013). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England Journal of Medicine*, 368(6), 513–523.
11. Wilson, D., et al. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: A review of the role of anticoagulants. *Journal of Stroke*, 21(3), 263–274.
12. Tkachov, A. V. (2019). Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: The current state of the problem. *Medicina Neotložnyh Sostoânj*, 4, 29–35.
13. Antonenko, K. V., Flomin, Yu. V., Hetman, T. V., et al. (2023). Suchasni mozhyvosti diahnostryky ta likuvannia fibryliatsii peredserd dlia polipshennia vtorynnoi profilaktyky u patsientiv z insultom/TIA: Naukove polozhennia Ukrainskoi asotsiatsii borotby z insultom [Modern possibilities of diagnosis and treatment of atrial fibrillation to improve secondary prevention in patients with stroke/TIA: Scientific statement of the Ukrainian Stroke Association].

14. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., et al. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39(16), 1330–1393.
15. Hylek, E. M. (2018). Vitamin K antagonists in 2018: Still the best option? *Polish Archives of Internal Medicine*, 128(9), 529–535.
16. Khan, M. F. (n.d.). *Use of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Stroke: Practical Considerations*. Rotherham NHS Foundation Trust.
17. Rivaroksaban dlia profilaktyky insultu u patsientiv iz fibryliatsiieiu peredserd ta TIA [Rivaroxaban for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and TIA]. (2019). *Kardioloĥiia (Health-UA)*.
18. Johnson & Johnson Medical Connect. (n.d.). *Use of XARELTO® in Patients With Prior Stroke or TIA*. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/use-of-xarelto-in-patients-with-prior-stroke-or-tia>
19. Perzborn, E., Kubitzka, D., & Misselwitz, F. (2011). Rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(3), 497–501.
20. Holyk, V. A., et al. (2016). Kompleksna neiroprotektsiia pry hostromu ishemichnomu insulti [Complex neuroprotection in acute ischemic stroke]. *Sudynni zakhvoriuvannia holovnoho mozku*, 3(74), 29–36.
21. Brekelmans, M. P. F., et al. (2019). Pharmacology, clinical implications, and management of bleeding with the new oral anticoagulants. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 45(4), 359–371.
22. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(10), 883–891.
23. Memon, A. N., et al. (2024). Assessing the Safety and Efficacy of Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16(3), e55953.
24. *Mistsetstvo vykorystannia antykoahuliantiv pislia hostroho insultu: dumka eksperta* [The art of using anticoagulants after acute stroke: Expert opinion]. (2020). *Nevroloĥiia (Health-UA)*.
25. Hart, R. G., Sharma, M., Mundl, H., et al. (2018). Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *The New England Journal of Medicine*, 378(23), 2191–2201.
26. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., et al. (2017). Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, 377(14), 1319–1330.
27. Writing Group Members, January, C. T., et al. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 149(1), e1–e156.
28. Zhou, X., et al. (2017). Factor Xa and protease-activated receptor 2 in neuroinflammation: A novel therapeutic target in stroke. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 21(7), 689–698.
29. Gao, Y., et al. (2019). Rivaroxaban inhibits neuroinflammation by suppressing the Factor Xa/ PAR-2 signaling pathway in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *Brain Research*, 1721, 146318.
30. Pfeilschifter, W., et al. (2011). Pleiotropic effects of factor Xa inhibition. *Thrombosis and Haemostasis*, 106(5), 817–825.
31. Kreutz, R. (2012). Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*, 107(5), 803–811.
32. Mueck, W., Lensing, A. W. A., Agnelli, G., et al. (2011). Rivaroxaban: Population pharmacokinetic analysis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 51(11), 1544–1555.
33. Krenzlin, H., et al. (2020). Factor Xa-inhibitors and their pleiotropic effects in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 234.
34. Lee, D. Y., et al. (2015). Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, attenuates cerebral ischemic injury in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(4), 581–587.
35. Tkachov, A. V., et al. (2018). Rationale for the study of hemorrhagic transformations of cerebral infarcts. *Medicina Neotloznych Sostoanj*, 6, 9–14.

36. Hankey, G. J., Patel, M. R., Stevens, S. R., et al. (2012). Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurology*, 11(4), 315–322.
37. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., et al. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955–962.
38. Ntaios, G., et al. (2018). Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS): A Work in Progress. *Stroke*, 49(4), 788–793.
39. Perera, K. S., et al. (2021). Antithrombotic Therapy for Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*, 52(1), e27–e37.
40. Hart, R. G., Catanese, L., Perera, K. S., et al. (2017). Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*, 48(4), 867–872.
41. Johnson & Johnson Medical Connect. (n.d.). *Acute Management of Stroke – Early Anticoagulation with XARELTO®*. Retrieved from: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/acute-management-of-stroke-early-anticoagulation-with-xarelto>
42. Heten, A. M., et al. (2021). The 1-3-6-12 day rule for starting anticoagulation after ischemic stroke with atrial fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(3), 105575.
43. Paciaroni, M., et al. (2019). Consensus statement on anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(11), 1735–1748.
44. Seiffge, D. J., et al. (2022). Risk of Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban. *Stroke*, 53(4), 1257–1265.
45. Sanguinetti, R., et al. (2021). Timing of anticoagulation resumption after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*, 28(9), 2875–2883.
46. Di Micco, P., et al. (2013). Virchow's triad in stroke. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(8), 858–864.
47. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., et al. (2019). Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 380(14), 1326–1335.
48. Cuker, A., et al. (2021). Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *American Journal of Hematology*, 96(10), E379–E388.
49. Fischer, U., Koga, M., Strbian, D., et al. (2023). Early versus Late Anticoagulation for Ischaemic Stroke associated with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 388, 2411–2421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303048>
50. Oldgren, J., Åsberg, S., Hijazi, Z., et al. (2022). Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*, 146(16), 1194–1204. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666>
51. Werring, D. J., Jolley, B., Panovska-Griffiths, J., et al. (2024). Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*, 404(10463), 1513–1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02197-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02197-4)
52. Bix, G. J., et al. (2007). Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in stroke. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(10), 1283–1294.

Дата першого надходження статті до видання: 06.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)