



Преимущества ривароксабана в профилактике инсульта у пожилых пациентов с ФП и риском сердечно-сосудистых событий

Антипов Сергей Иванович, 12.03.2020

Материал подготовлен при научной поддержке АО «БАЙЕР»

По данным мета-анализа 4 ключевых РКИ НОАК большая часть смертей была обусловлена осложнениями заболевания сердца, а не инсультами или кровотечениями

Причины смерти больных с фибрилляцией предсердий у 6206 пациентов по данным мета-анализ 4 РКИ НОАК



*Причины со стороны сердца – внезапная сердечная смерть/жизнеопасные нарушения ритма, ХСН, ИМ

РКИ – рандомизированные клинические исследования; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; СЭ – системная эмболия., ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда. Gómez-Outes A., et al. J Am Coll Cardiol 2016;68:2508–2521.

Клинический случай

С., 65 лет, ФП, ОКСбпST, АГ



Пациентка С., 65 лет

- ◆ Основная жалоба
 - Боли во время физической нагрузки
- ◆ Анамнез болезни:
- ◆ С 2013 года (более 6 лет) постоянная форма ФП
- ◆ Принимает варфарин
 - Ангинозные боли при минимальной физической активности, увеличение продолжительности приступов в последнее время
 - В день обращения развился затяжной болевой приступ, госпитализирована с диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST»
 - ЭКГ норма
- ◆ Анамнез жизни:
 - АГ; Инсульт/ТИА не было
 - 5 лет назад ЖК кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии

Для оценки риска инсульта у пациентов с ФП и определения необходимости назначения антикоагулянтной терапии рекомендуется использование шкалы CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Риск инсульта в течение 1 года
C – Хроническая сердечная недостаточность/ систолическая дисфункция левого желудочка	1	9	24%
H – Артериальная гипертония	1	8	22%
A – Возраст ≥75 лет	2	7	21%
D – Сахарный диабет	1	6	20%
S – Инсульт / ТИА / СЭ	2	5	15%
V – Заболевания сосудов (любое из перечисленного: заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1	4	9%
A – Возраст 65–74 года	1	3	6%
S – Женский пол	1	2	4%
Итого:	0–9	1	2%

ТИА – транзиторная ишемическая атака; СЭ – системная эмболия; ФП - фибрилляция предсердий
 Olesen J.B. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study BMJ 2011; 342 :d124
 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962.

Риск кровотечения: шкала HAS-BLED

HAS-BLED критерий	Балл
Гипертензия (САД >160 mmHg)	1
Нарушенная функция печени и почек (по 1 баллу каждая)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе	1
Лабильное МНО	1
Пожилой возраст (>65)	1
Лекарства или алкоголь (по 1 баллу каждый)	1 или 2



HAS-BLED балл	N	Кол-во кровотеч	Кровотечения за 100 пациенто-лет
0	798	9	1.13
1	1286	13	1.02
2	744	14	1.88
3	187	7	3.74
4	46	4	8.70
5	8	1	12.5
6	2	0	0.0
7	0	—	—
8	0	—	—
9	0	—	—

Клинический случай

С., 65 лет, ФП, ОКСбпST, АГ



Пациентка С., 65 лет

- ◆ Основная жалоба
 - Боли во время физической нагрузки
- ◆ Анамнез болезни:
- ◆ С 2013 года (более 6 лет) постоянная форма ФП
 - Ангинозные боли при минимальной физической активности, увеличение продолжительности приступов в последнее время
 - В день обращения развился затяжной болевой приступ, госпитализирована с диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST»
- ◆ Анамнез жизни:
 - АГ; Инсульт/ТИА не было

CHA₂DS₂-VASc – 3 балла

HAS-BLED – 2 балла

Первичное обследование при поступлении в госпиталь



Пациентка С., 65 лет

Артериальное давление 140/90 мм рт. ст.

ЧСС 75 уд/мин

Частота дыхания 20 в минуту

ИМТ 26 кг/м²

Клиренс креатинина 80 мл/мин

Гемоглобин 12,6 г/дл

Холестерин 7,08 ммоль/л (N:3,5–5,2)

МНО 1,1

GRACE – 99 баллов

Первичное обследование при поступлении в госпиталь



Пациентка С., 65 лет

Артериальное давление	140/90 мм рт. ст.
ЧСС	75 уд/мин
Частота дыхания	20 в минуту
ИМТ	26 кг/м ²
Клиренс креатинина	80 мл/мин
Гемоглобин	12,6 г/дл
Тропонин I	2,267 нг/мл (N:0,0–0,3)
Холестерин	7,08 ммоль/л (N:3,5–5,2)

GRACE – 113 баллов !

Какая Ваша тактика ведения этого пациента?

Есть ли необходимость в проведении ангиографии?

Какой должна быть анти тромботическая терапия?

Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпСТ в соответствии с первоначальной стратификацией риска



EHRA 2018: Ведение пациента с ФП при плановом и экстренном ЧКВ



Коронарное вмешательство у пациентов с ФП на терапии ПОАК

Лечение при госпитализации

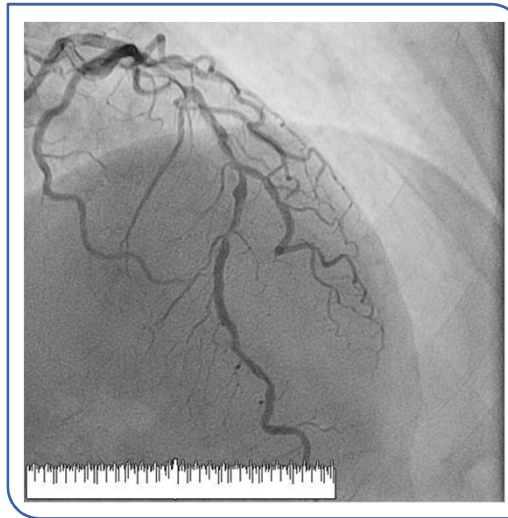
Плановое ЧКВ при стабильной ИБС	ОКС с подъёмом сегмента ST	ОКС без подъёма сегмента ST
<ul style="list-style-type: none"> Терапию ОАК следует прервать как минимум за (12)-24 ч до проведения ЧКВ 	<ul style="list-style-type: none"> Терапию ОАК следует прервать; нагрузочная доза АСК 150-300 мг + ингибитор P2Y12; 	<ul style="list-style-type: none"> Терапию ОАК следует прервать; нагрузочная доза АСК 150-300 мг + ингибитор P2Y12;
<ul style="list-style-type: none"> При проведении ЧКВ применяется стандартная перипроцедурная терапия* 	<ul style="list-style-type: none"> При проведении ЧКВ рекомендуется применение парентеральных антикоагулянтов** независимо от времени приема последней дозы ПОАК; 	<ul style="list-style-type: none"> Начать терапию фондапаринуксом или эноксапарином через ≥ 12 ч после приема последней дозы ПОАК
	<ul style="list-style-type: none"> При необходимости фибринолиза, начало терапии возможно в случае нормальных значений параметров коагуляции# и низкой концентрации ПОАК в плазме крови 	<ul style="list-style-type: none"> В более срочных ситуациях следует провести ЧКВ

*Предпочтительно НФГ или бивалирудин; **НФГ, эноксапарин, бивалирудин, но не фондапаринукс. #рТВ, ЭВС, АЧТВ для дабигатрана, ПВ для ингибиторов фактора Ха. ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; НФГ – нефракционированный гепарин; рТВ – разведённое тромбиновое время; ЭВС – экариновое время свертывания; ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время;

Результаты ангиографии



Пациентка С., 65 лет



Заключение ангиографии

- Передняя нисходящая артерия (ПНА): в проксимальном и среднем сегментах субтотально стенозирована (выраженный кальциноз)
- Огибающая артерия (ОА): имеет неровные контуры на всём протяжении
- Правая коронарная артерия (ПКА): в проксимальном сегменте стенозирована на 50%, в среднем сегменте стенозирована на 30%

Антикоагулянтная терапия



Пациентка С., 65 лет

Диагноз: ИБС: инфаркт миокарда бп ST
Постоянная форма ФП
Артериальная гипертензия 3 степени

Интервенционное лечение

Выполнена коронароангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии

Антикоагулянтная терапия



CHA₂DS₂-VASc – 4 балла

HAS-BLED – 3 балла

ESC 2016: требования к контролю МНО ужесточились

European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC

Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)

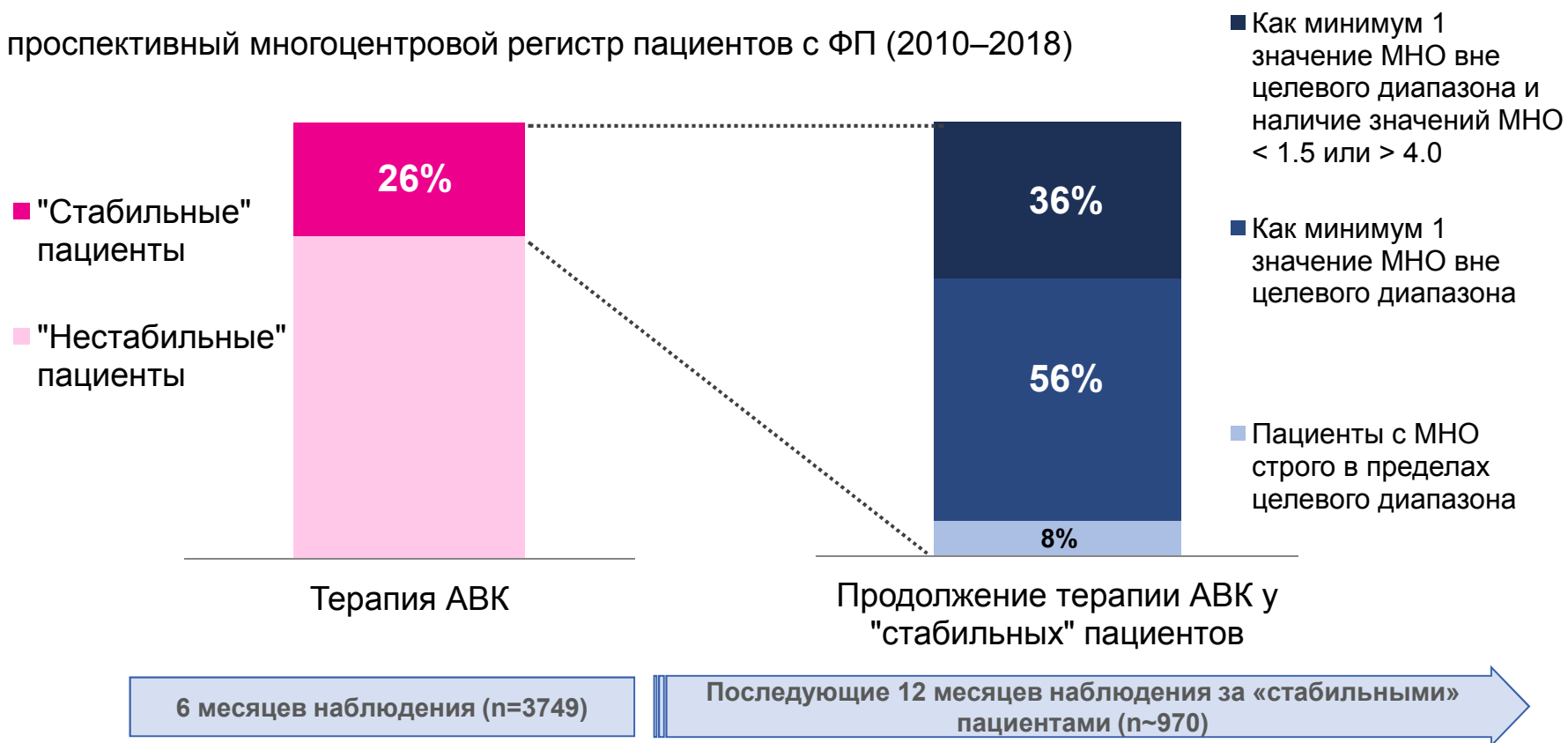
- ◆ Время нахождения пациента на варфарине в терапевтическом диапазоне МНО 2,0 – 3,0 увеличилось с **60% до >70%**
- ◆ Если данное условие не может быть выполнено, **следует рассмотреть возможность перевода на НОАК**

МНО – международное нормализованное отношение; НОАК – прямые пероральные антикоагулянты;
Адаптировано из Gallagher et al. Thromb Haemost 2011;106:968-77

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962

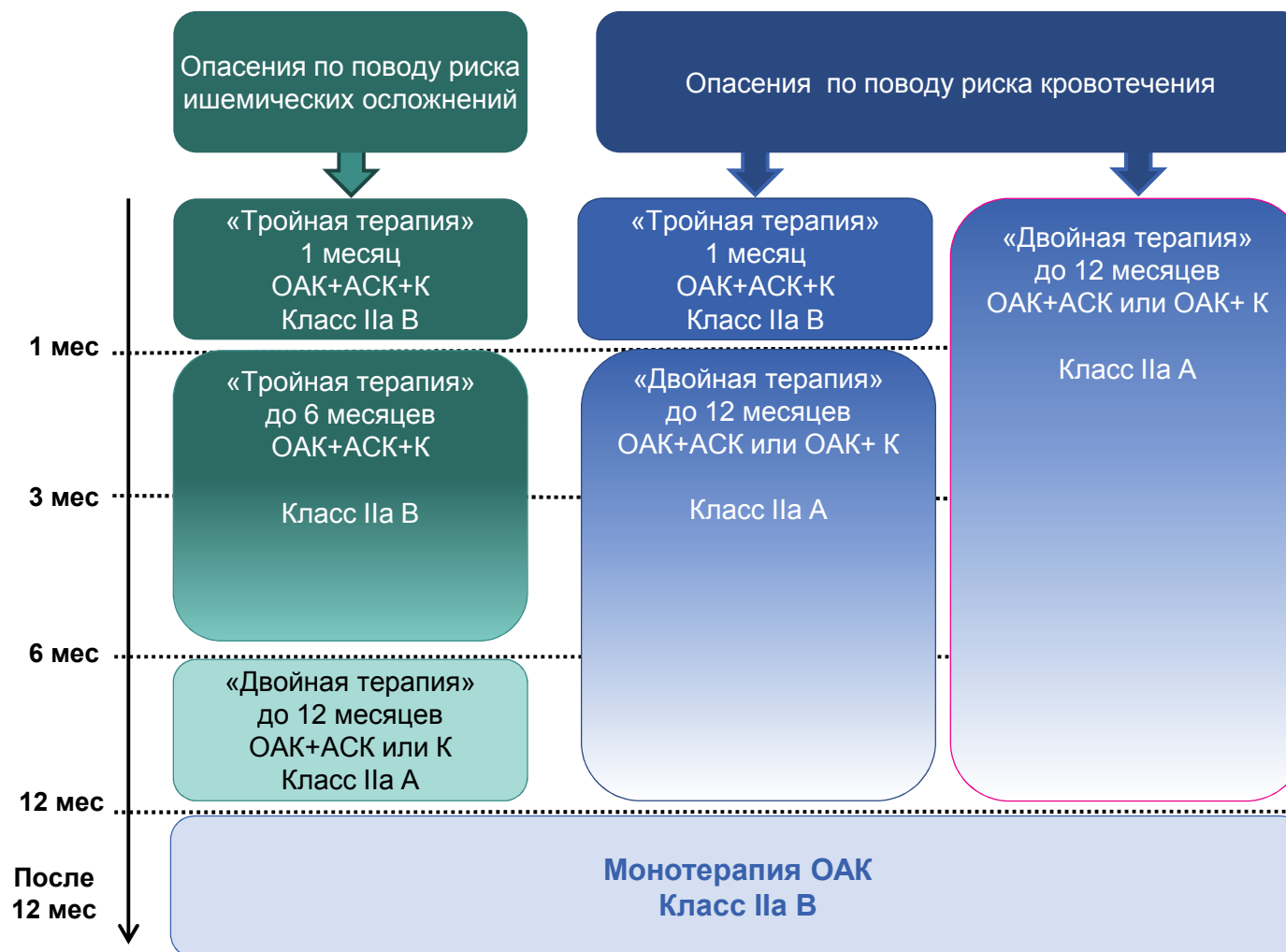
Даже стабильное значение МНО не гарантирует дальнейшего удержания в целевом диапазоне

проспективный многоцентровой регистр пациентов с ФП (2010–2018)



АВК – антагонисты витамина К; МНО – международное нормализованное отношение; ФП – фибрилляция предсердий; «Стабильный» МНО — удержание в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0 >75% времени. ORBIT AF: проспективный многоцентровой регистр пациентов с ФП (2010–2018), 3 749 пациентов (144 центра), получавших варфарин, у которых, как минимум, 9 раз измеряли МНО при длительности наблюдения 18 мес Beyer-Westendorf J. et al. Thromb Haemost 2016;116(Suppl. 2):S13–S23; Pokorney S. et al. J Am Coll Cardiol 2015;65(10_S).

Согласно Европейским рекомендациям ESC 2017 и 2018 ОАК могут быть использованы в составе двойной или тройной терапии у пациентов с ФП после ЧКВ

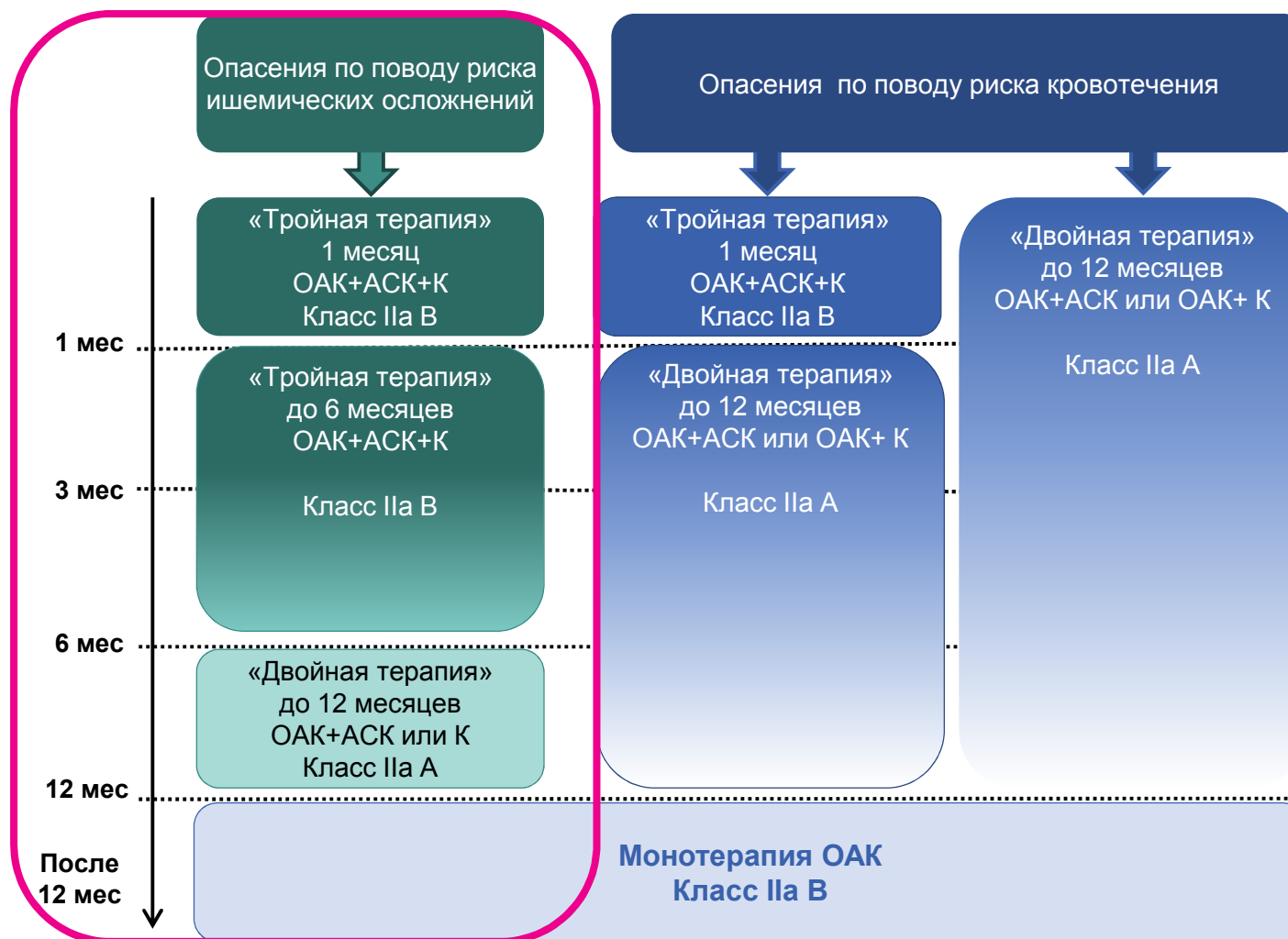


ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; К – клопидогрел; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии. Независимо от выбранной стратегии перипроцедуральное назначение аспирина и клопидогрела является обязательным. Высокий риск ишемических осложнений определяется наличием ОКС либо особенностями анатомии КА/техники ЧКВ, которые могут повышать риск ИМ. Риск кровотечения может быть оценен с помощью шкал HAS-BLED или ABC

Valgimigle M et al, Eur Heart J. 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx419

Neumann FJ et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

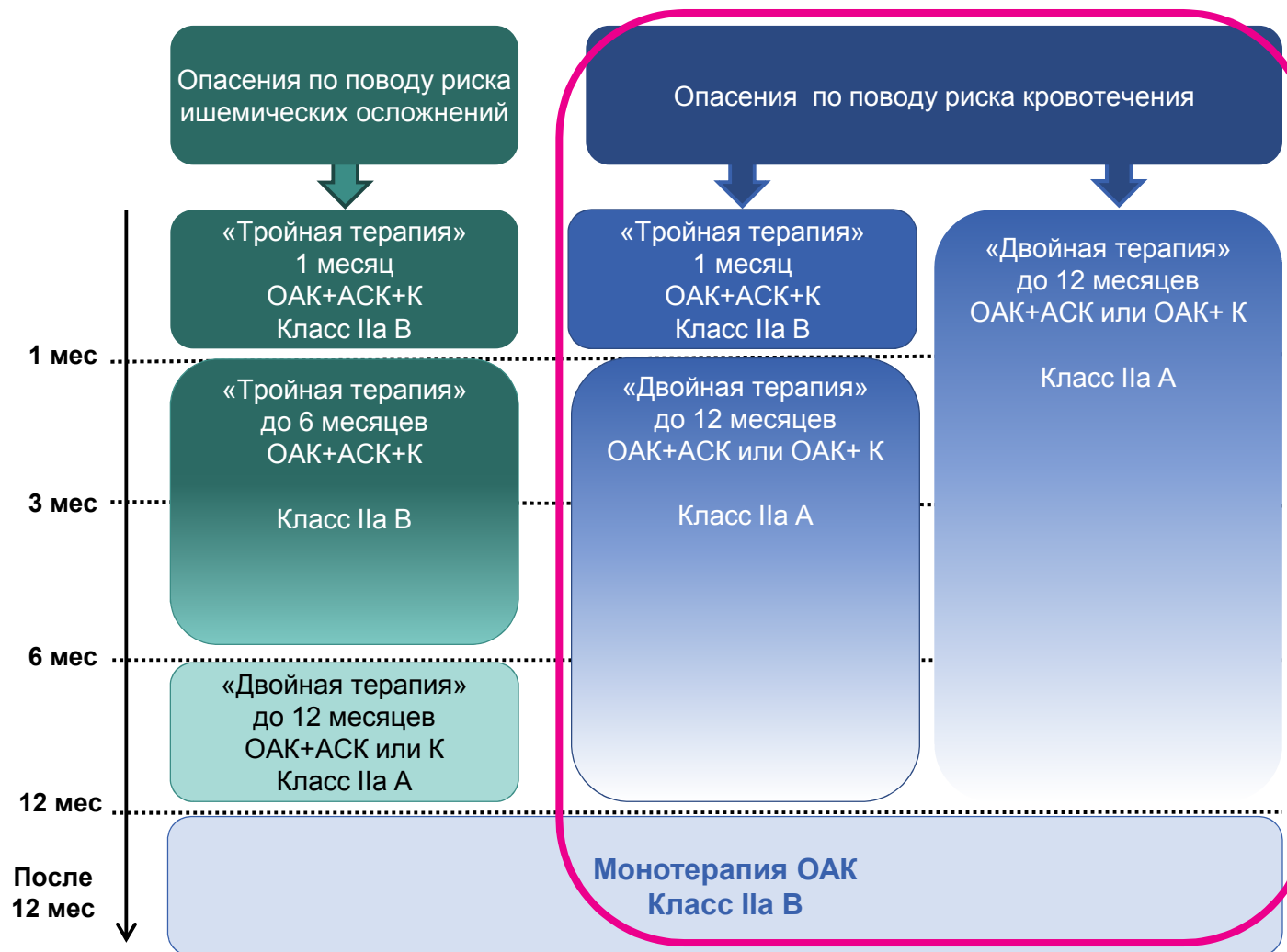
Если риск ишемических событий высокий и он перевешивает риск кровотечений, рекомендуется тройная терапия в течение от 1 до 6 месяцев



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; К – клопидогрел; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; КА – коронарных артерий. Независимо от выбранной стратегии перипроцедуральное назначение аспирина и клопидогрела является обязательным. Высокий риск ишемических осложнений определяется наличием ОКС либо особенностями анатомии КА/техники ЧКВ, которые могут повышать риск ИМ. Риск кровотечения может быть оценен с помощью шкал HAS-BLED или ABC

Valgimigle M et al, Eur Heart J. 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx419; Neumann FJ et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

Если риск геморрагических осложнений превышает риск ишемических событий, пациенту может быть назначена двойная терапия



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; К – клопидогрел; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; КА – коронарных артерий. Независимо от выбранной стратегии перипроцедуральное назначение аспирина и клопидогрела является обязательным. Высокий риск ишемических осложнений определяется наличием ОКС либо особенностями анатомии КА/техники ЧКВ, которые могут повышать риск ИМ. Риск кровотечения может быть оценен с помощью шкал HAS-BLED или ABC

Valgimigle M et al, Eur Heart J. 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx419; Neumann FJ et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

Стратегии снижения риска кровотечений для снижения риска кровотечений у пациента с ФП, которому выполнено ЧКВ (на основе рекомендаций ESC 2017 г.)



- ◆ Пациентам с ФП после ЧКВ следует получать «тройную терапию» в течение 1 месяца независимо от типа стента
- ◆ Более длительную «тройную терапию» (до 6 мес.) следует назначать пациентам с высоким риском ишемических осложнений, обусловленным ОКС либо другими анатомическими факторами риска/особенностями ЧКВ
- ◆ Если риск геморрагических осложнений превышает риск ишемических событий, при выписке пациенту может быть назначена двойная терапия: прямой пероральный антикоагулянт и клопидогрел 75 мг/сут

Стратегии снижения риска кровотечений для снижения риска кровотечений у пациента с ФП, которому выполнено ЧКВ (на основе рекомендаций ESC 2017 г.)



- ◆ Клопидогрел — препарат выбора из ингибиторов P2Y₁₂. Использование тикагрелора или прасугрела не рекомендуется на настоящий момент, поскольку доказательная база с их использованием недостаточная
- ◆ Независимо от того, 1 или 2 антиагреганта будут назначены после выписки пациента, само эндоваскулярное вмешательство должно проводиться на фоне приема АСК и клопидогрела
- ◆ Следует отдавать предпочтение НОАК, а не варфарину
- ◆ Полностью перевести пациента на монотерапию ОАК следует через 12 месяцев после ЧКВ
- ◆ С целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений на весь период комбинированной антитромботической терапии следует назначить ингибиторы протонной помпы

ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОАК – пероральные антикоагулянты; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, АСК – ацетилсалициловая кислота

Valgimigle M et al, Eur Heart J. 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx419

Neumann FJ et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

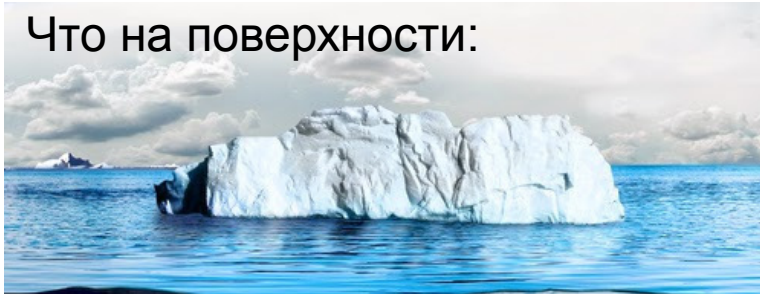


Возможно ли подобрать ОАК, который способствует защите не только от инсульта...

но и снижает риск развития коронарных событий?

Систематические обзоры и мета-анализы РКИ имеют наивысший уровень доказательств

Что на поверхности:



Ретроспективные исследования, анализы страховых заявок и их мета-анализы:

- Низкий уровень доказательств
- Большое количество ограничений
- Не могут служить основанием для заключения о том, что один препарат безопаснее или эффективнее другого в отсутствии данных РКИ

Что является основой доказательной медицины:



Систематические обзоры и мета-анализы РКИ:

- Высший уровень доказательств

Рандомизированные клинические исследования:

- Высокий уровень доказательств
- Доказать преимущества в эффективности и безопасности одного препарата над другим возможно только в хорошо спланированном РКИ

Мак К-Н. BMJ Open 2012

Крупный мета-анализ 28 РКИ НОАК (138 948 пациентов)

Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on February 2, 2015 - Published by group.bmj.com

Open Access Research

BMJ
open
accessible medical research

Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials

Koon-Hou Mak

To cite: Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001592>).

Received 31 May 2012
Accepted 30 August 2012

This final article is available for use under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial 2.0 Licence; see <http://bmjopen.bmj.com>

Mak Heart Clinic, 6 Napier Road, #08-13, Singapore, Singapore, 258499

Correspondence to Koon-Hou Mak; makheart@gmail.com

Mak K-H. *BMJ Open* 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592

1

ABSTRACT
Objective: Oral direct thrombin and anti-Xa inhibitors have been shown to be efficacious in the prevention and treatment of venous thromboembolism, and prevention of embolic events in atrial fibrillation. Recent studies showed that dabigatran may be associated with increased rates of myocardial infarction (MI). Coronary risk for the other agents was unclear. The aim of the study is to determine the coronary risk among four novel antithrombotic agents.
Design: Mixed treatment comparison meta-analysis.
Data sources and study selection: Randomised controlled trials (RCTs) on ximelagatran, dabigatran, rivaroxaban and apixaban were obtained from PubMed search (February 2012) and major scientific meeting in 2011. The random-effects model was used to evaluate the effect of these agents on MI or acute coronary syndrome (MI/ACS), major bleeding complication and all-cause mortality.
Results: From 28 RCTs (n=138 948), the risk for MI/ACS was higher for dabigatran (OR 1.30; 95% CI 1.04 to 1.63; p=0.021) but lower for rivaroxaban (OR 0.78; 95% CI 0.69 to 0.89; p<0.001). Ximelagatran showed a higher risk for MI/ACS, which was not statistically significant, while apixaban demonstrated a non-significant lower likelihood. Among the RCTs for MI/ACS among the four agents, only those pertaining to ximelagatran showed heterogeneity. Major bleeding complication rates varied considerably among different agents. Importantly, these agents were associated with a lower all-cause mortality, without heterogeneity among the studies.
Conclusions: The risk for coronary events was significantly higher for dabigatran but not significantly higher for ximelagatran. Conversely, this risk was lower among anti-Xa inhibitors. All-cause mortality was lower among those receiving novel antithrombotic agents. This information may be useful in selecting agents for specific subsets of patients requiring anticoagulation.

ARTICLE SUMMARY
Article focus
■ Novel oral anticoagulants have been efficacious in preventing thrombotic complications among patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism.
■ There is concern regarding coronary risks.
■ The study aims to ascertain this risk among the novel antithrombotic agents.
Key messages
■ While oral direct thrombin inhibitors may be associated with a higher coronary risk, this risk may not be present for oral factor Xa inhibitors.
■ Individual coronary risk may influence the choice of oral anticoagulant.
Strengths and limitations of this study
■ This is a large meta-analysis, and the finding was consistent with previous meta-analysis evaluating the coronary risk of dabigatran.
■ Similar to any meta-analysis, the results are hypothesis generating for comparing direct groups of oral anticoagulants.

eminent role played by thrombocytes in arterial, particularly coronary, thrombosis. For several years, advancement in anticoagulation has been limited to refining the heparin complex and parenteral direct thrombin inhibitors such as hirudin and bivalirudin. Indeed, warfarin was the sole oral anticoagulant for the past 60 years. Novel agents have been designed to act against factor Xa and thrombin recently. Their efficacy has been shown in preventing venous thromboembolism (VTE) among patients undergoing hip or knee surgery and embolic events among those with atrial fibrillation, and treating those with VTE or acute coronary syndromes (ACS). Amidst the enthusiasm of favourable results, higher rates of myocardial infarction (MI) among patients receiving dabigatran initially reported in the Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial¹ have generated concern regarding the overall

INTRODUCTION
Several cardiovascular conditions are related to thromboembolism. In the past few decades, focus has been on the development of antiplatelet agents because of the perceived pre-

◆ Результаты мета-анализа:

Риск развития ИМ/ОКС был выше для дабигатрана, но ниже для ривароксабана. Апиксабан продемонстрировал несущественную статистически незначимую более низкую вероятность развития ИМ /ОКС (ОР 0,94, 95% ДИ от 0,82 до 1,07, p =0,333).

- **Ривароксабан:** ОР 0,78, 95% ДИ от 0,69 до 0,89, p <0,001 (снижение относительного риска на 22%)
- **Дабигатран:** ОР 1,30, 95% ДИ от 1,04 до 1,63, p = 0,021 (повышение относительного риска на 30%)
- Апиксабан: ОР 0,94, 95% ДИ от 0,82 до 1,07, p =0,333 (снижение риска на 6%, статистически незначимо)
- Ксимелагатран: ОР 1,65, 95% ДИ от 0,56 до 4,87, p =0,368 (повышение риска на 65%)

◆ Ограничения исследования:

- В исследованиях отличались популяции пациентов, дизайны и продолжительность наблюдения.
- Недоступна индивидуальная информация о результатах лечения пациентов.
- Определения критериев исходов значительно варьировались в исследованиях.
- Кроме того, не все результаты были представлены в каждом исследовании.
- Другие ограничения представлены в первичной публикации.

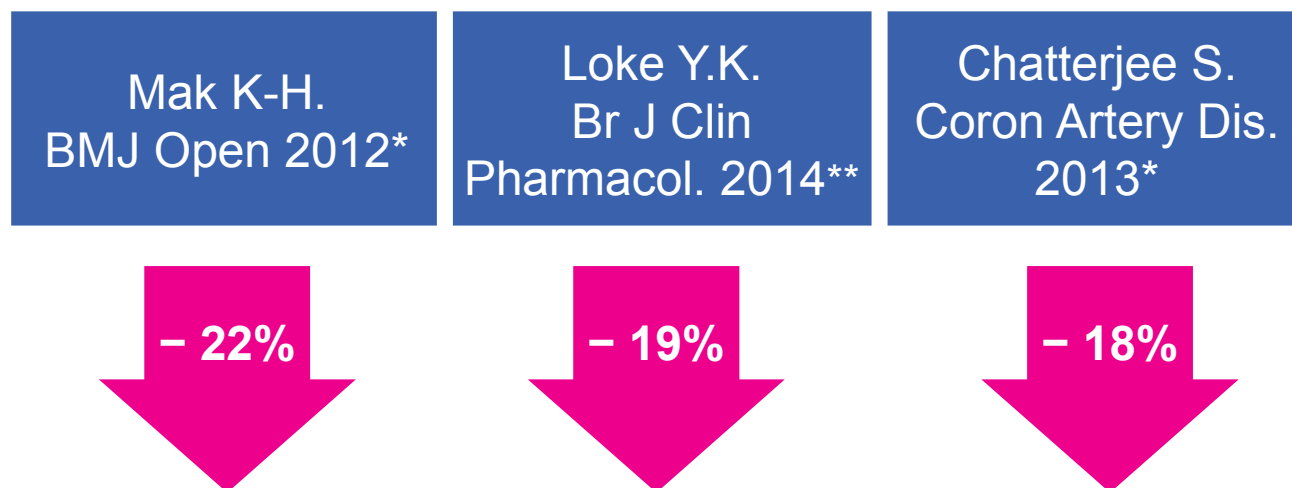
Препарат ксимелагатран не зарегистрирован в России

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; Мета-анализ РКИ, имеются ограничения, указанные в первоисточнике.

Mak K.-H. *BMJ Open*. 2012; 2: e001592;

Терапия ривароксабаном ассоциировалась со значимым снижением риска ИМ/ОКС для широкого круга пациентов **в серии мета-анализов РКИ**

Значимое снижение риска ИМ/ОКС на терапии ривароксабаном#:



Результаты не предназначены для прямого сравнения.

*ИМ или ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ или сердечная смерть); **ОКС
В сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, плацебо)

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОАК – пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; Мета-анализ РКИ, имеются ограничения, указанные в первоисточнике.
Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592; Loke Y.K. et al. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(4): 707–717; Tornoyos et al. Prog Cardiovasc Dis. 2016 Mar-Apr; 58(5): 483–94 Chatterjee S, Coron Artery Dis. 2013 Dec;24(8):628–635.

Ривароксабан может рассматриваться как НОАК выбора у пациентов с ФП и риском коронарных событий

- ◆ Большая часть смертей у пациентов с ФП на терапии ПОАК обусловлена осложнениями заболевания сердца, а не инсультами или кровотечениями
- ◆ Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП ассоциировано с повышением риска СС смерти
- ◆ Терапия ривароксабаном ассоциировалась со значимым снижением риска ИМ/ОКС для широкого круга пациентов в серии мета-анализов РКИ
- ◆ Только ривароксабан успешно прошел исследование и зарегистрирован по показаниям:
 - «Профилактика смерти от СС причин, ИМ и тромбоза стента у пациентов с синусовым ритмом после ОКС»*
 - «Профилактика инсульта, ИМ и смерти вследствие СС причин, а также профилактика ОИК и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА в комбинированной терапии с АСК»

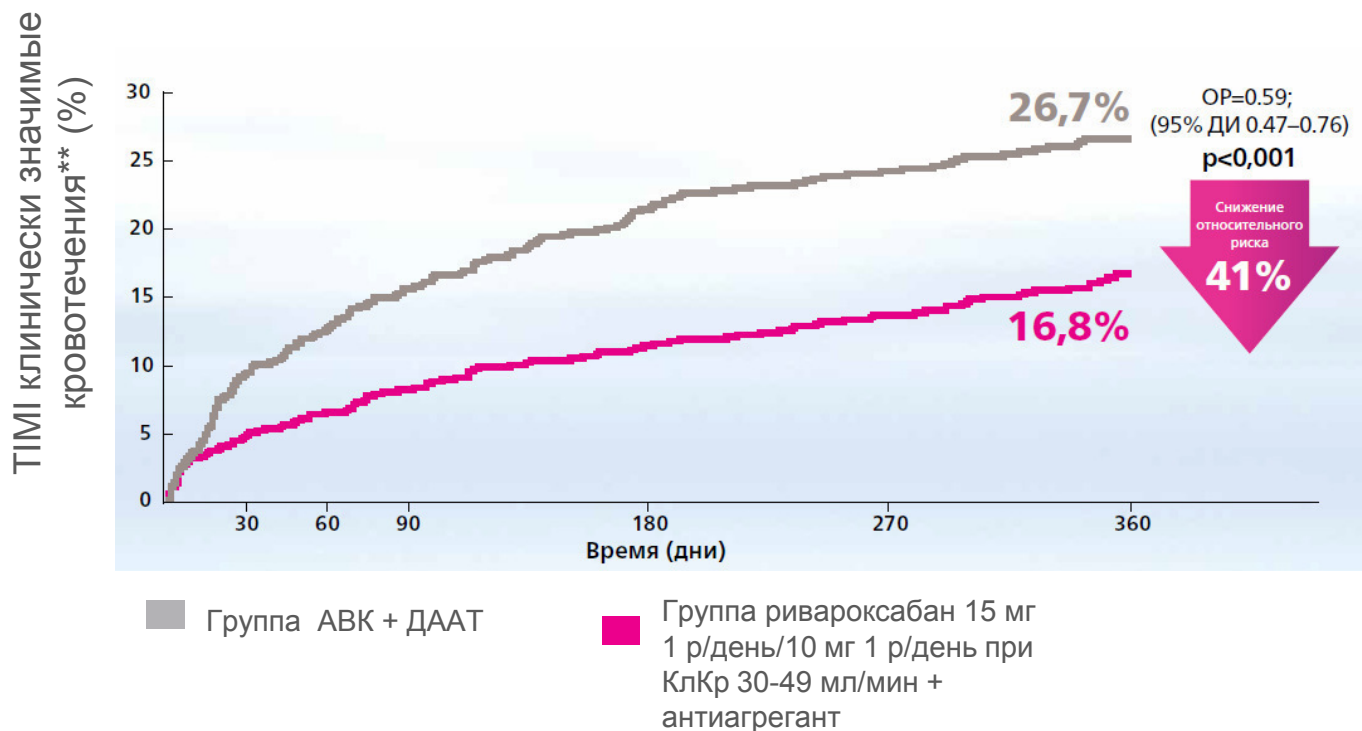
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; СС – сердечно-сосудистые; АСК – ацетилсалициловая кислота

*Показание: Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами - клопидогрелем или тиклопидином. Мета-анализы РКИ, имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Van Diepen S *et al.* *Circ Heart Fail* 2013;6(4): 740–747; Bansilal S *et al.*, *Am Heart J* 2015;170:675–682.e8; Patel M.R. *et al.*, 2011; Connolly S.J. *et al.*, 2009; Granger C.B. *et al.*, 2011; Mak K.-H. *BMJ Open.* 2012; 2: e001592; Loke Y.K. *et al.* *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78(4): 707–717; Tornyos *et al.* *Prog Cardiovasc Dis.* 2016 Mar-Apr; 58(5): 483–94; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 2,5 мг ЛП-002318.

Схема терапии ривароксабаном 15 мг/10 мг* была ассоциирована со значимым преимуществом по безопасности в сравнении с терапией АВК + ДААТ

Ривароксабан 15 мг 1 р/день (10 мг 1 р/д при КлКр 30-49 мл/мин) + антиагрегант vs АВК + ДААТ:
ОР=0.59; (95% ДИ 0.47–0.76); $p<0.001$

Обновлен



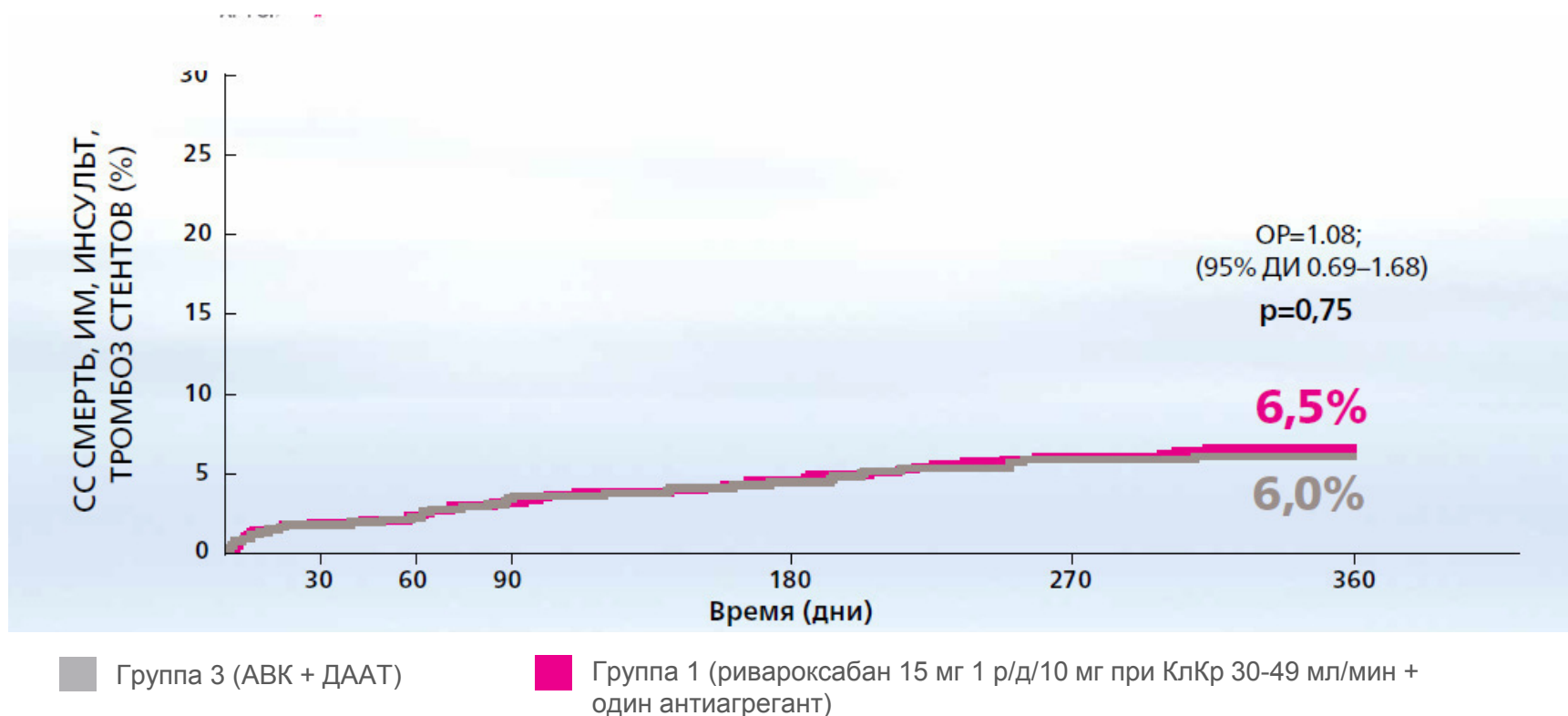
Значимое снижение относительного риска клинически значимых кровотечений

*При КлКр 30-40 мл/мин; **Клинически значимые кровотечения (большие, малые и требующие медицинского вмешательства в соответствии с критериями TIMI); ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; АВК – антагонисты витамина К; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; КлКр – клиренс креатинина.

Показатели эффективности двойной антитромботической терапии с Ксарелто® у пациентов с ФП после ЧКВ были сопоставимы с показателями эффективности тройной схемы с варфарином*

Ривароксабан 15 мг 1 р/д (10 мг 1 р/д при КлКр 30-49 мл/мин^а) + один антиагрегант vs АВК + ДААТ:
ОР=1.08; (95% ДИ 0.69–1.68); $p=0.75$

Обновлен

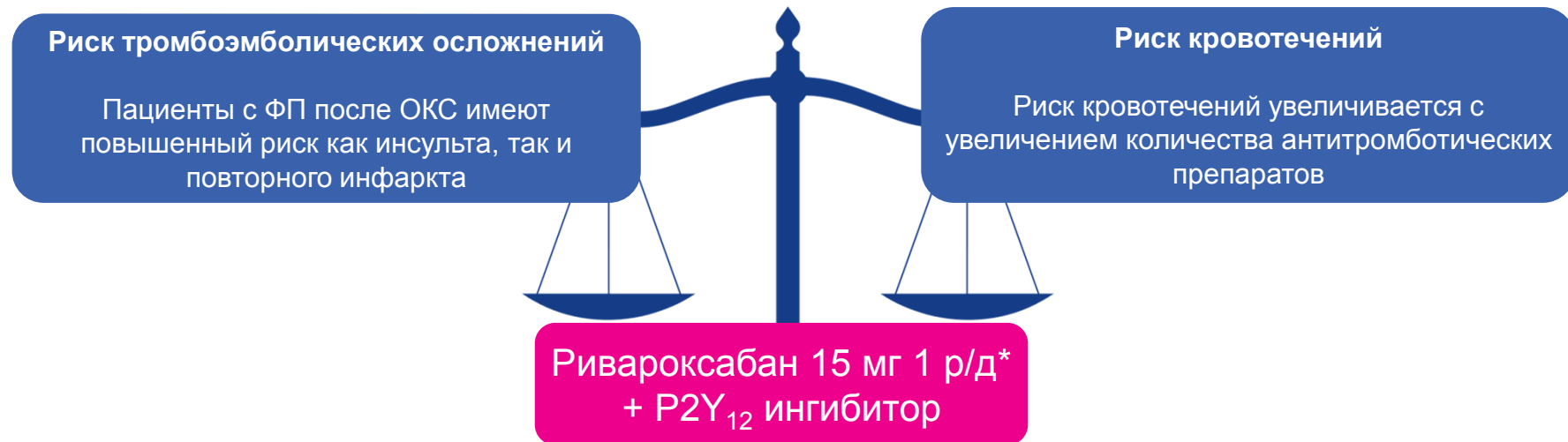


*исследование не имело достаточной мощности для оценки превосходства или не меньшей эффективности групп терапии ривароксабаном по сравнению с группой АВК + ДААТ;
^а Ксарелто® 15 мг 1 р/д (10 мг 1 р/д у пациентов с КлКр 30–49 мл/мин) + ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Более 90% пациентов PIONEER AF-PCI получали клопидогрел в дозе 75 мг 1 р/д.

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; АВК – антагонисты витамина К; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистая; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КлКр – клиренс креатинина.

Gibson CM et al, *New Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611594

Выбор дозы ривароксабана 15 мг 1 р/д для пациентов с ФП* и ЧКВ был основан на балансе между риском тромбоэмболических осложнений и рисками кровотечений



Обоснование выбора дозы ривароксабана 15 мг пациентам с ФП после ЧКВ:

- Фокус на снижение риска кровотечений при комбинированной терапии с клопидогрелем в течение ограниченного периода (12 мес)
- **Результаты исследования ATLAS ACS TIMI 46:** при ОКС терапия ривароксабаном 15 мг 1 р/д была связана с меньшей частотой кровотечений в сравнении с терапией ривароксабаном 20 мг 1 р/д в комбинации с антиагрегантами

*10 мг 1 р/д при КлКр 30–49 мл/мин, ФП – фибрилляция предсердий; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
Clessen BE *et al*, *Neeth Heart J* 2015;23:477–482; Wolf P *et al*, *Stroke* 1991;21:983–988; Lamberts M *et al*, *Circulation* 2012;126:1185–1193; Mega JL *et al*,
Lancet 2009;374:29–38; Hori M *et al*, *Circ J* 2012;76:2104–2111;

Применение ривароксабана 15 мг 1 р/д включено в Европейские рекомендации 2017 и 2018 года для пациентов с ФП после ЧКВ

Рекомендации ESC 2018 по реваскуляризации миокарда	Класс	Уровень
Применение ПОАК в комбинации с АСК и/или клопидогрелем (в рамках двойной антиагрегантной терапии пациентов с ИБС, которым необходима антикоагулянтная терапия) в наименьшей изученной дозе при ФП*	IIa	C
При применении ривароксабана в комбинации с АСК и/или клопидогрелем, ривароксабан 15 мг может использоваться вместо ривароксабана 20 мг	IIb	B
При применении дабигатрана в двойной терапии в комбинации с АСК или клопидогрелем, дабигатран 150 мг 2 р/д может использоваться вместо дабигатрана 110 мг 2 р/д	IIb	B

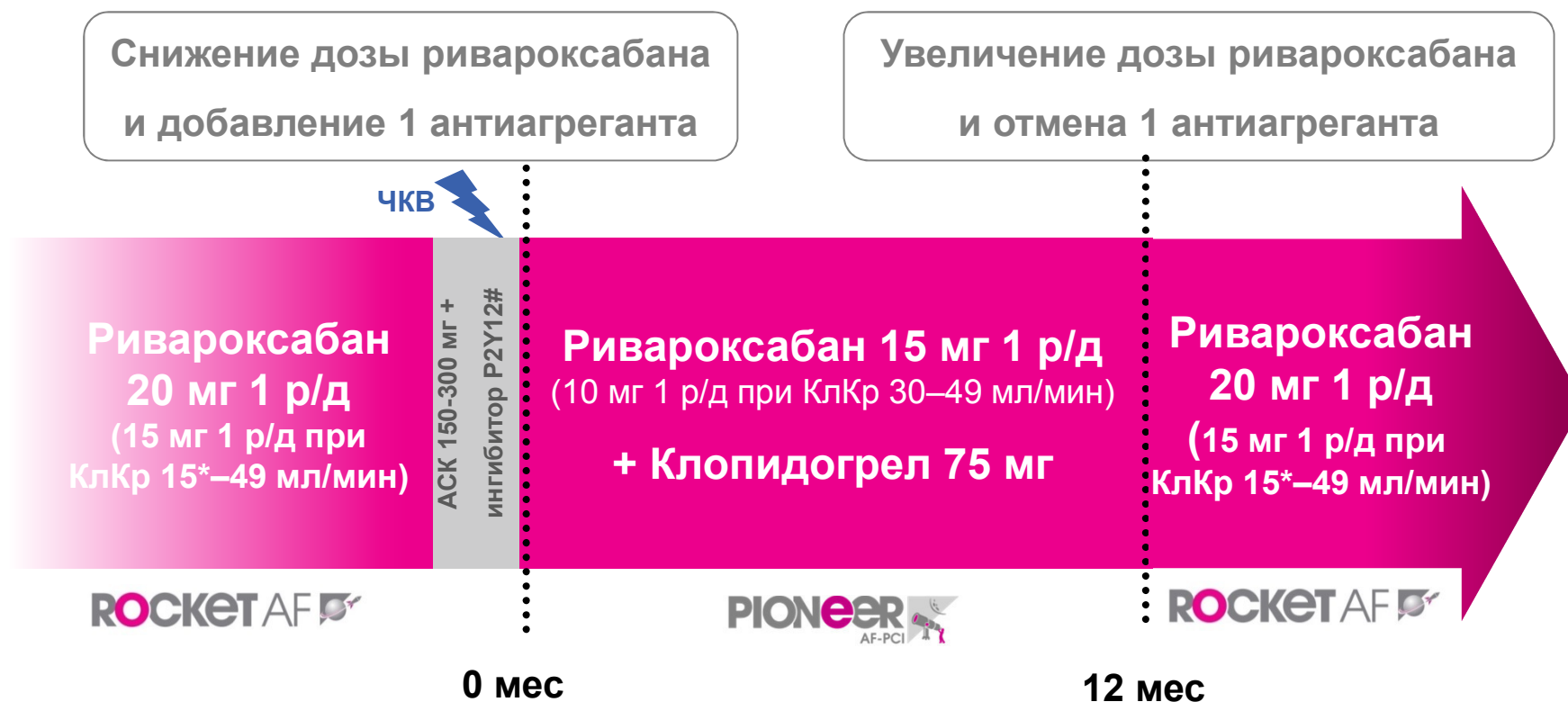
ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт; АСК – ацетилсалициловая кислота; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий;

* ривароксабан 20 мг 1 р/д или ривароксабан 15 мг 1 р/д при КлКр 30–49 мл/мин; аликсабан 5 мг 2 р/д или аликсабан 2,5 мг 2 р/д при 2 критериях из 3-х: возраст старше 80 лет, вес менее 60 кг, креатинин сыворотки более 1.5 мг/дл (133 ммоль/л); дабигатран 110 мг 2 р/д

Neumann FJ et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

Подход к терапии препаратом Ксарелто® у пациентов с ФП после ЧКВ со стентированием согласно зарегистрированной инструкции в странах Европейского союза и России

Пример применения у пациентов с ФП



ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; НФГ – нефракционированный гепарин; КлКр – клиренс креатинина; АСК – ацетилсалициловая кислота

*при КлКр 15-29 мл/мин – с осторожностью

#В добавлении к обычной периоперационной терапии при ЧКВ (предпочтительно НФГ или бивалирудин)

Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15 / 20 мг ЛП-001457.

У пожилого пациента с ФП ухудшается функция почек... Как можно снизить риск прогрессирования ХБП?

Пациентка В.

Возраст 77 лет

- ◆ Неклапанная ФП
- ◆ Сахарный диабет
- ◆ Артериальная гипертензия
- ◆ Низкий ИМТ



“ Моей знакомой с СД необходим регулярный диализ... Я бы не хотела оказаться в такой же ситуации. ”

Наличие СД при ФП
в разы усугубляет прогноз для
пациента

Сахарный диабет является
ведущей причиной развития
терминальной почечной
недостаточности



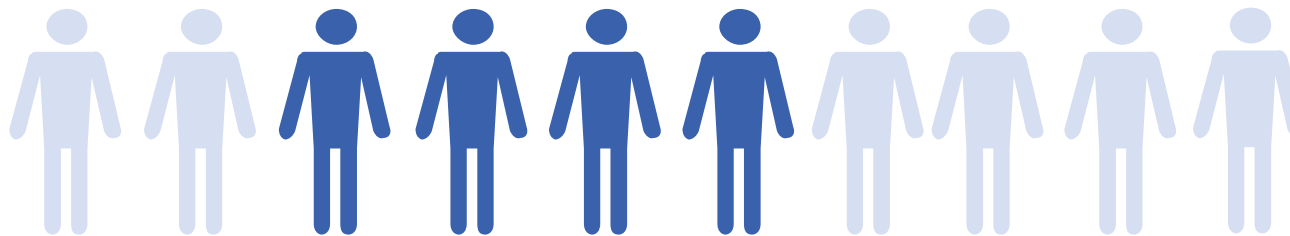
Изображенный на фотографии человек не является реальным пациентом.

ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; СС – сердечно-сосудистый.

1. Nathaniel M. Hawkins et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. European Journal of Heart Failure (2016) 18, 1162–1171 doi:10.1002/ejhf.614. 2. Лукьянов ММ., Больные с ФП и сочетанными СС заболеваниями в реальной медицинской практике: медикаментозное лечение, исходы, профилактика мозгового инсульта по данным регистров. Выступление Ярославль, 27 мая 2016 г.

Пациенты с ФП и СД имеют высокий риск сердечно-сосудистой смерти, развития нарушения функции почек и когнитивных нарушений

До 40% пациентов с ФП имеют сопутствующий СД:



> 70%
пациентов с СД
умирают от СС
причин



У пациентов с СД в 2
раза чаще встречается
нарушение функции
почек*

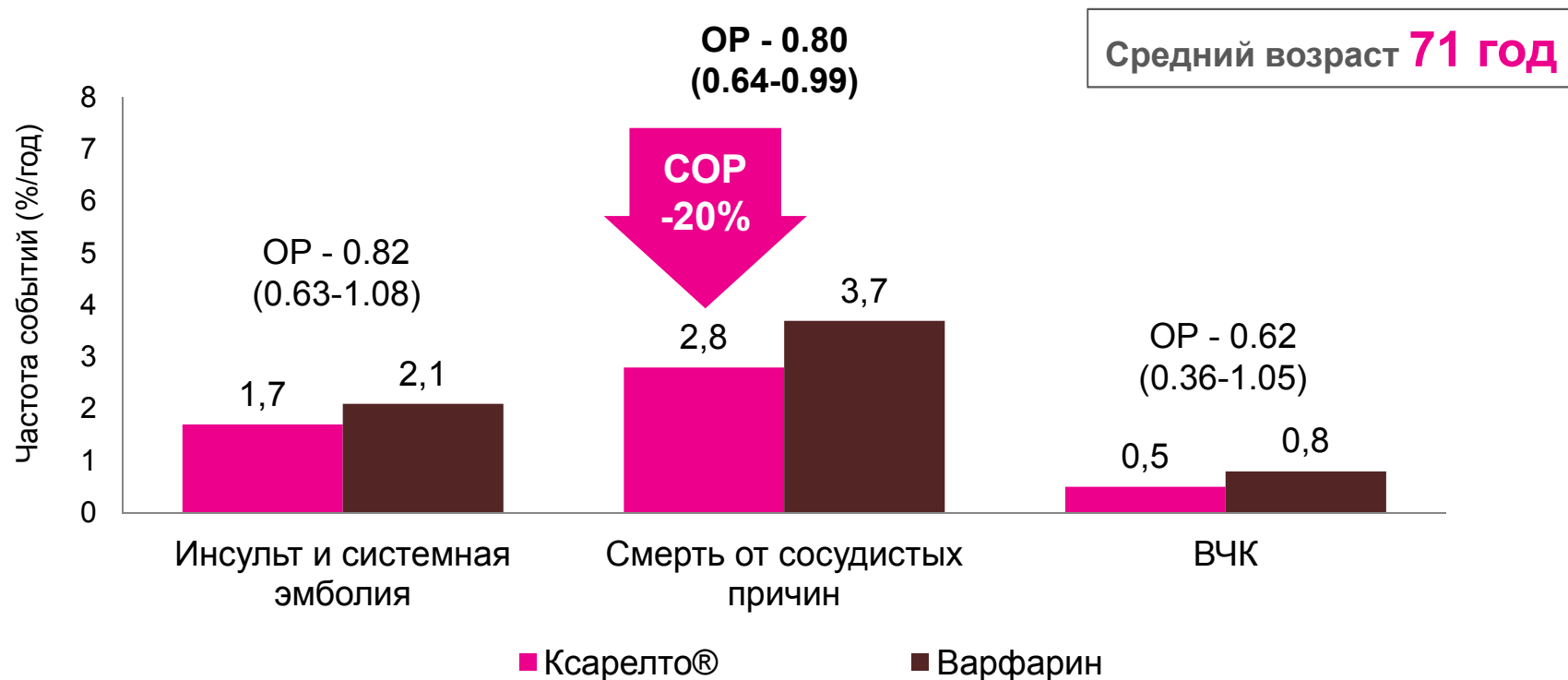


СД – фактор риска
развития
когнитивных
нарушений

*По сравнению с пациентами без СД. ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; СС – сердечно-сосудистые; Laakso M. Diabetes Care 2020;33(2):442-9. Shuba N. et al. Journal of Clinical and Diagnostic Reserahc. 2012 December, Vol-6(10): 1658-1662; Hemmelgarn B.R. et al. Kidney Int. 2006;69(12):2155-61.

Чтобы улучшить прогноз пациента с ФП и СД необходимо снижать не только риск инсульта, но и риск смерти от СС причин

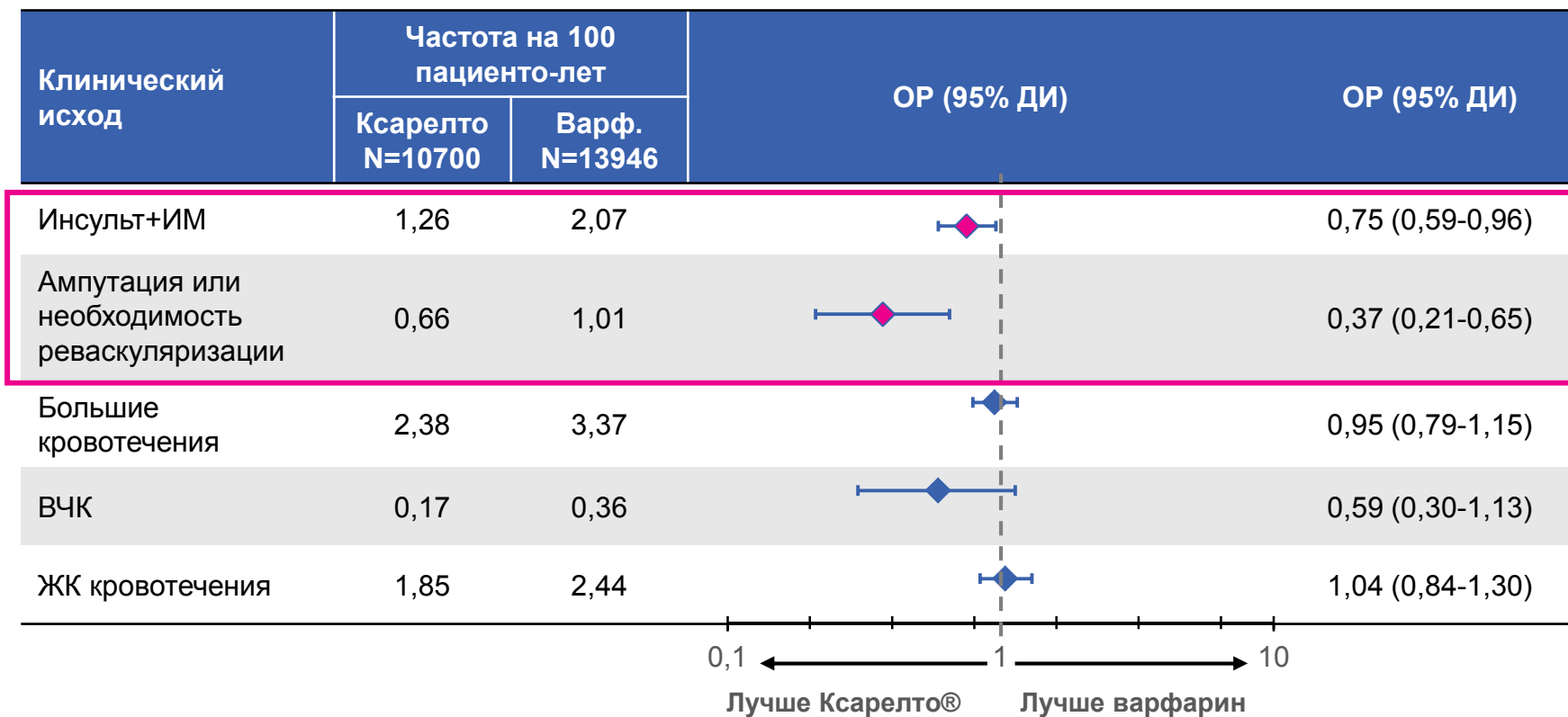
ROCKET AF (анализ подгруппы из 5695 пациентов с ФП в сочетании с СД)



Ксарелто® снижал риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП и СД в сравнении с варфарином

Развитие инсультов, ИМ и ампутаций конечностей у пациентов с ФП и СД могут необратимо изменить их жизнь

Ретроспективный анализ US MarketScan у пациентов с ФП и СД (n=24646)



Ксарелто® значительно снижал риск инсульта, ИМ и ампутаций/необходимости ревазуляризации конечностей в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и СД

Имеются ограничения, указанные в первоисточнике ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ВЧК – внутримозговое кровоизлияние; ЖК – желудочно-кишечные. Baker, WL, Beyer-Westendorf, J, Bunz, TJ, et al. Diabetes Obes Metab. 2019;

У пациентов с ФП и СД риск снижения функции почек может быть ниже на терапии Ксарелто[®], чем на терапии варфарином

Ретроспективный анализ базы данных Market Scan (n=6670, средний возраст 73 года)



Данные анализа подгруппы пациентов с диабетом. Данные представлены в виде частоты событий/100 ПЛ.

*Определялось как госпитализация или посещение отделения неотложной помощи с кодом диагноза, соответствующим ОПП, в качестве основного или сопутствующего диагноза;

[†]Определялась как рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², проведение трансплантации почки или долгосрочного гемодиализа.

1. Yao X et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632; 2. January CT et al. *Circulation* 2019; doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011.

У пациентов с ФП и СД на терапии Ксарелто® риск прогрессирования нарушения функции почек до терминальной стадии был на 68% ниже, чем у пациентов с АВК

RELOADED STUDY: Ретроспективный анализ базы данных страховых заявок в Германии (n=15542)

Ксарелто® в сравнении с варфарином	
Риск развития острого повреждения почек	Риск развития ХБП 5 стадии/ потребности в гемодиализе
<p>↓ 28% COP</p> <p>ОР (95% ДИ) 0,72 (0,53-0,97)</p>	<p>↓ 68% COP</p> <p>ОР (95%ДИ) 0,32 (0,19-0,53)</p>

Средний возраст **76 лет**

ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек; COP – снижение относительного риска; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках.
Bonnemeier H et al. Presented at ESOC 2019, Milan, Italy, AS25-069.

Чтобы улучшить прогноз пациента с ФП и СД необходимо снижать не только риск инсульта

- ◆ У пациентов с ФП сахарный диабет ассоциируется с повышением риска инсульта, ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин
- ◆ У пациентов с ФП и СД Ксарелто® снижал риск сердечно-сосудистой смерти в сравнении с варфарином
- ◆ У пациентов с ФП и СД риск снижения функции почек может быть ниже на терапии Ксарелто®, чем на терапии варфарином

*В сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, плацебо).

ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; СС – сердечно-сосудистый; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Bansilal et al. Am Heart J. 2015 Oct;170(4):675-682. Baker, WL, Beyer-Westendorf, J, Bunz, TJ, et al. Diabetes Obes Metab. 2019; Mak K.-H. BMJ Open. 2012.

Пожилые пациенты с ФП склонны забывать и пропускать прием лекарственных препаратов...

Как повысить их приверженность к лечению?

Пациентка В.

Возраст 77 лет

- ◆ Неклапанная ФП
- ◆ Сахарный диабет
- ◆ Артериальная гипертензия
- ◆ Низкий ИМТ
- ◆ Нарушение функции почек
- ◆ Когнитивные нарушения



“ Я живу одна. Я принимаю много таблеток каждый день, и я не всегда могу уследить за тем, что именно я должна принимать и с какой частотой. ”

Большинство пациентов с ФП нерегулярно принимают лекарственные средства¹

Когнитивные нарушения у пожилых пациентов с ФП могут приводить к снижению приверженности терапии²

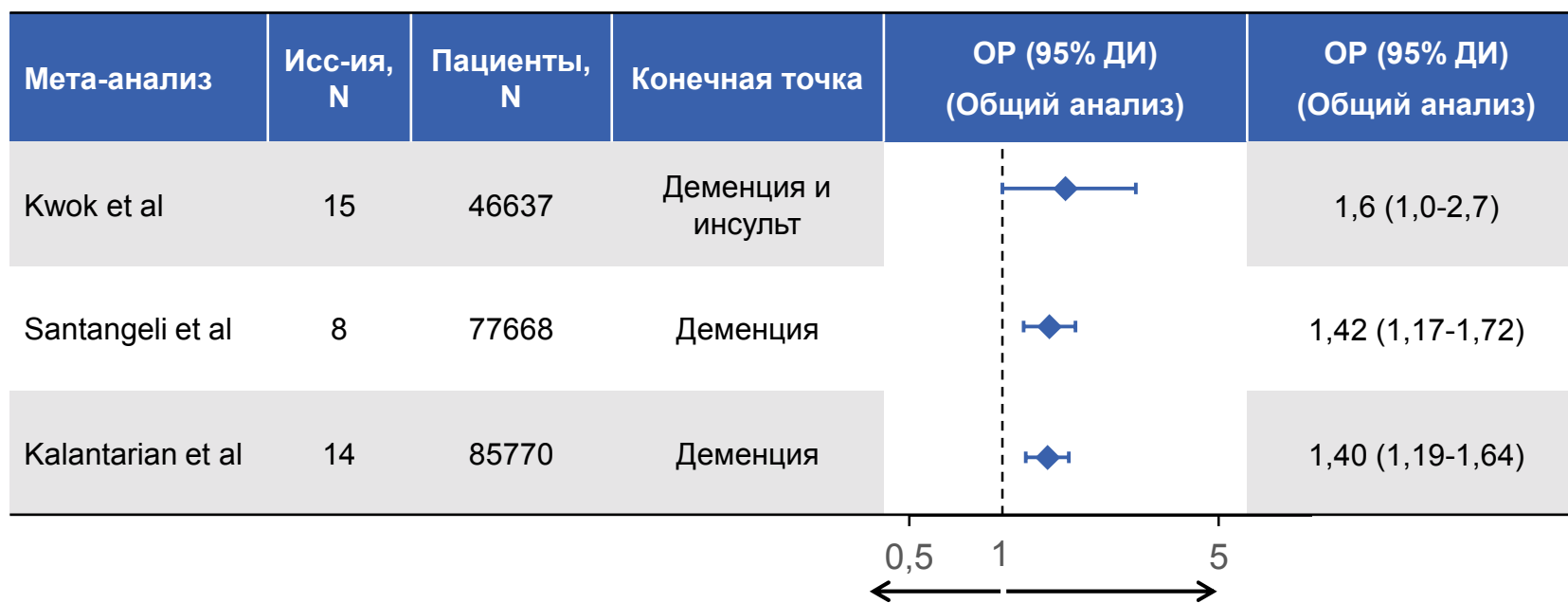
Изображенный на фотографии человек не является реальным пациентом.

ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела.

1. Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник РУДН, серия Медицина, 2010, № 4, с 229-233. 2. Rivard L, Khairy P et al. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2017 Dec;33(12):1556-1564.

Пациенты с ФП подвержены риску развития когнитивных нарушений и деменции

- ◆ Несколько наблюдательных исследований показали положительную ассоциацию между наличием ФП и развитием когнитивных нарушений
- ◆ По результатам 3 мета-анализов, ФП была связана с повышенным риском развития деменции и когнитивных нарушений



Имеются ограничения, указанные в первоисточнике.
 ФП – фибрилляция предсердий; ОР – относительный риск;
 ДИ – доверительный интервал;
 КН – когнитивные нарушения.

Sabatini T et al. J Am Geriatr Soc 2000;48:387-90; Tilvis RS et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:268-74; Elias MF et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2006;15:214-22; Kwok CS et al. Neurology 2011;76:914-22; Santangeli P et al. Heart Rhythm 2012;9:1761-8; Kalantarian S et al. Ann Intern Med 2013;158:338-46.

Rivard L, Khairy P et al. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2017 Dec;33(12):1556-1564.

← Отсутствие связи между ФП и КН Наличие связи между ФП и КН →

Почти у 40% пациентов с ФП наблюдались легкие или тяжелые когнитивные нарушения

- ◆ Наличие ФП ассоциировалось с увеличением частоты развития легких когнитивных нарушений и деменции:

Кросс-секционное исследование когорты пожилых пациентов с ФП (n=6432, 661 пациент с ФП)

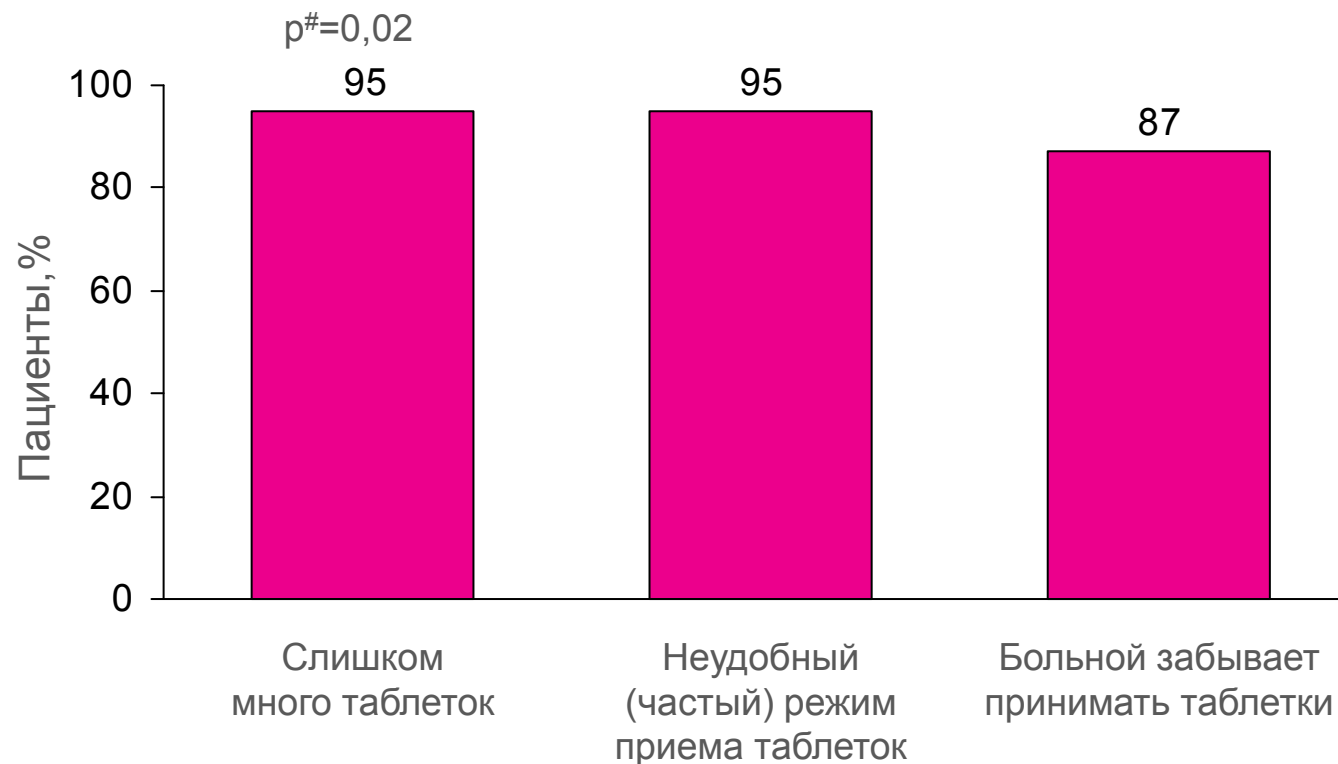
	Распространенность, %		
	Норма	Легкие КН	Тяжелые КН (деменция)
Без ФП	75%	20%	5%
ФП	61%	28%	11%
ОШ, 95% ДИ ФП vs. без ФП		1,28 (1,04-1,56)	2,25 (1,64-3,10)

ФП – фибрилляция предсердий; КН – когнитивные нарушения; ДИ – доверительный интервал.

Alonso A. et al., Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). J Am Heart Assoc. 2017;6:e006014.

Большинство пациентов с ФП нерегулярно принимают лекарственные средства*

Наиболее частые причины нерегулярного приема медикаментозных препаратов у больных с фибрилляцией предсердий:



ФП – фибрилляция предсердий;

*По данным исследования российских 118 больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в возрасте от 45 до 88 лет. Контрольную группу составили 66 человек аналогичного пола и возраста. Приверженность лечению оценивали по специальным опросникам, включая общепринятый тест Мориски—Грина # в сравнении с группой контроля без ФП

Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник РУДН, серия Медицина, 2010, № 4, с 229-233.
Боголепова А. Н., Коваленко Е. А. Постинсультные когнитивные нарушения и их влияние на приверженность длительной терапии. Медицинский алфавит № 16 / 2016. том № 2 Современная поликлиника

Особенности применения и дозирования Ксарелто® в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с ФП



- ◆ Ксарелто® – единственный прямой ОАК в календарной упаковке, которая помогает не пропустить прием препарата или не принять по ошибке дважды*



- ◆ Только Ксарелто® имеет однократный режим дозирования, который может способствовать формированию приверженности к терапии*



- ◆ Таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой и жидким питанием непосредственно перед приемом пищи, что имеет практическое значение для пожилых пациентов, испытывающих затруднение при глотании пищи

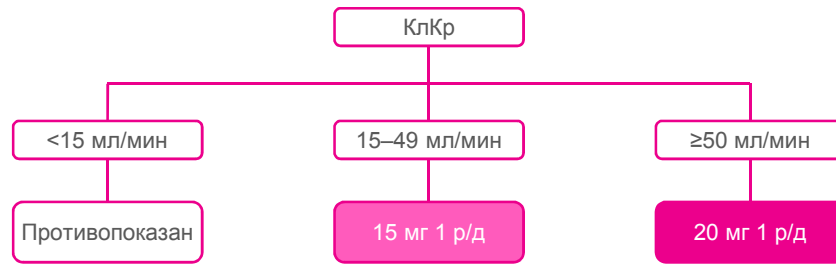
ФП – фибрилляция предсердий;

ОАК – пероральный антикоагулянт. *Среди прямых ОАК, зарегистрированных на территории РФ на август 2019.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто 15 / 20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции. Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис ЛП-002007. Инструкция по применению лекарственного препарата Прадакса ЛП-000872. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. Mahtani K.R. et al.Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

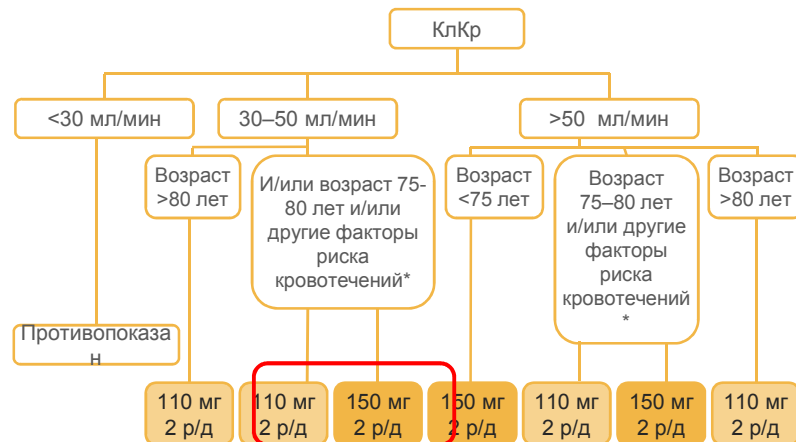
Принцип подбора дозы Ривароксабана прост по сравнению с другими ПОАК

Ривароксабан

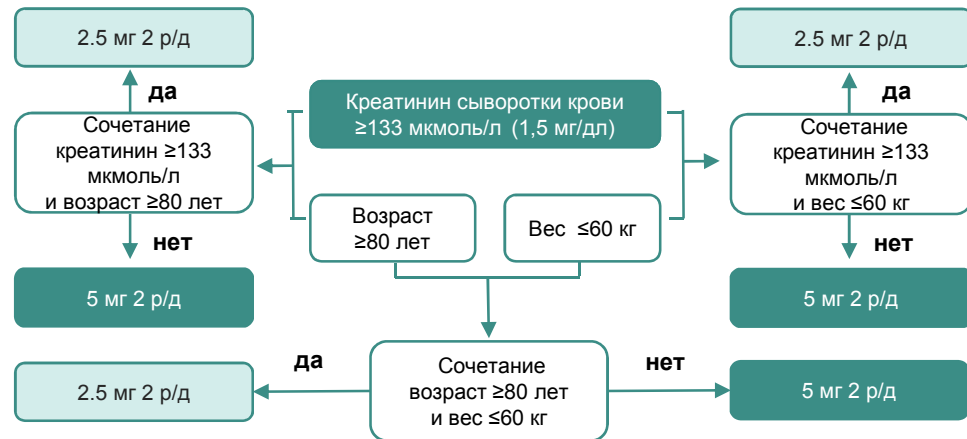


Принцип подбора дозы Ксарелто® основан на **одном показателе** функции почек – КлКр и не зависит от других факторов

Дабигатран



Апиксабан



* Такие как одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

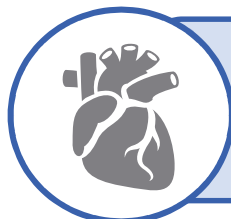
КлКр – клиренс креатинина; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15 / 20 мг ЛП-001457.

Актуальная версия инструкции от 17.10.2017; 2.Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® ЛП-000872; Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клин. фармакол. тер., 2014, 23 (3), 4-27; Есаян А. М. Антикоагулянтная терапия у пациента с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(4):208–212

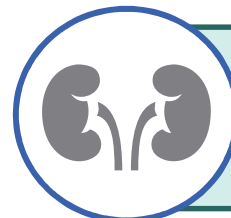
Как можно улучшить прогноз пожилого пациента с ФП?



У пожилых пациентов с ФП, включая «хрупких» пациентов и пациентов с нарушением функции почек Ксарелто® снижал риск инсульта



Пациентам с ФП может требоваться защита не только от инсульта, но и от коронарных событий, что возможно на терапии Ксарелто®



Риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП может быть ниже на терапии Ксарелто®, чем на терапии варфарином

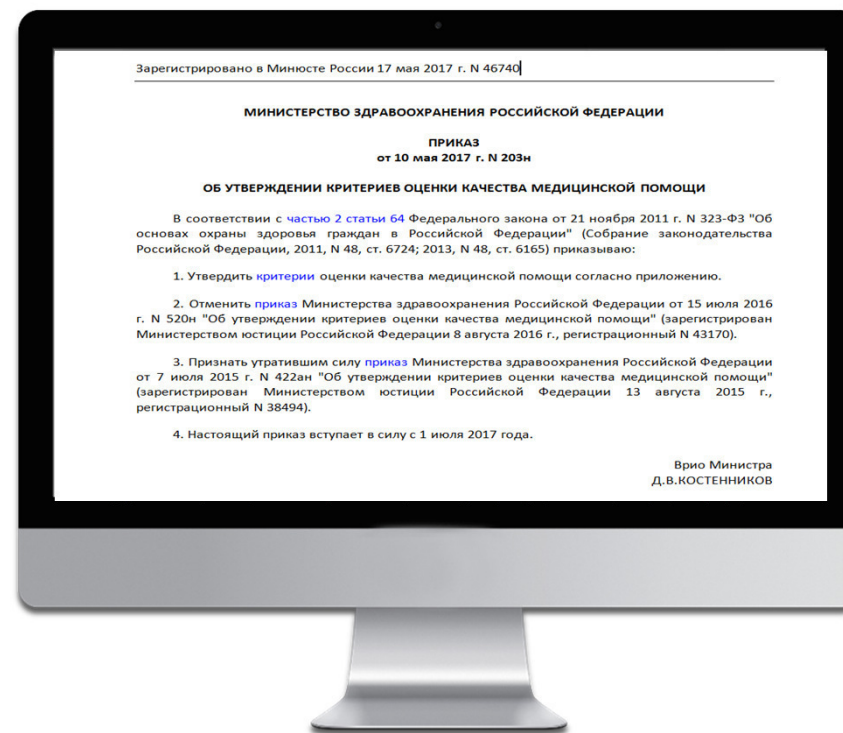


Календарная упаковка и однократный режим дозирования Ксарелто® могут помочь пациентам соблюдать рекомендации по лечению

Нормативно-правовых документов, запрещающих указывать в назначении пациенту только одно МНН, нет

Основные правила выписки ЛС регулируются следующими документами:

- ◆ Приказ Минздрава России от 14.01.2019 N 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"
- ◆ Федеральный закон N 323-ФЗ от 21.11.2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в российской федерации»
- ◆ Приказ Минздрава СССР от 04.10.80 N 1030 (ред. от 31.12.2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения»
- ◆ Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"



MA-M_RIV-RU-0020-1

Помните о том, что выписка НОАК списком может привести к серьезным последствиям для пациентов!

- Исключить поднятие тяжестей
 - Ограничить посещение бани, сауны
 - Снизить потребление соли до 1 ч.ложки в день
 - Снижение(контроль) массы тела
 - Уменьшить потребление животных жиров, рафинированных углеводов (сахар, конфеты и т.д)
 - Постоянный контроль АД 3 раза в день, ведение дневника давления (целевые цифры АД 120-140\80-90 мм рт ст)
- При АД выше 170\90 мм рт ст принять капотен 25 мг или кордафлекс 10 мг под язык в горизонтальном положении! При нестабильности АД- коррекция у терапевта по месту жительства.
- Контроль уровня глюкозы крови (не выше 6,6 ммоль\л), МНО, холестерина

Ежедневный постоянный прием:

- Дабигатрана этексилат (Прадакса) – 110 мг - 1 таблетка x 2 раза в сутки (утро, вечер). либо Апиксабан (Эликвис) 2,5 мг – 1 таблетка x 2 раза в сутки (утро, вечер).либо Ривароксабан (Ксарелто) 15 мг – 1 таблетка x 1 раз в сутки вместе с приемом пищи.
 - Кордарон 200 мг обед
 - Валсартан 160 мг утром
 - Доксазозин 2 мг на ночь
- Прием гипотензивной терапии под контролем АД

Курсовой прием

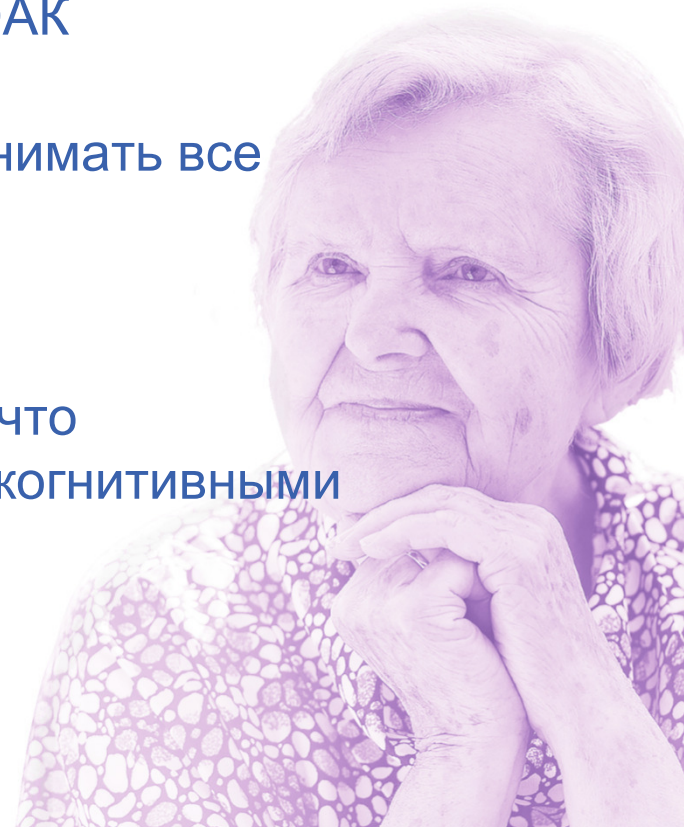
- глиатилин питьевой раствор 600мг 2раза в день 2 мес.
- мексидол 250мг 3раза в день. 2 мес
- триметазидин 35 мг 2 раза в день- длительно



Помните о том, что выписка НОАК списком может привести к серьезным последствиям для пациентов!

Не оставляйте выбор за фармацевтом!

- ❖ Самостоятельно пациент не сможет принять всесторонне взвешенное решение о выборе наиболее подходящего для него ПОАК
- ❖ Пациент может купить и начать принимать все препараты, указанные в списке
- ❖ Или отказаться от приема в связи с невозможностью принять решение, что свойственно пожилым пациентам с когнитивными нарушениями



Краткая инструкция по медицинскому применению

КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное наименование: ривароксабан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика инсульта и системной тромбозмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода на или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^А, диарея, рвота^А, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^А, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^В), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)^А, лихорадка^А, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^А наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях

^В наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

MA-XAR-RU-0053-1

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200,
www.pharma.bayer.ru



Спасибо за внимание!
