КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИАНСКОГО

КАК ЛЕЧИТЬ ВТЭО У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ? ПРОДЛЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ. РОЛЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ HOKUSAI VTE CANCER

Автор (соавтор) статей в «Атеротромбозе» «Тромбозы в онкологии» [1, 2] продолжил серию изложением первого законченного и опубликованного исследования, в котором у пациентов с раком различной локализации и острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ) проводилось сравнение эффективности и безопасности одного из прямых оральных антикоагулянтов (ингибитора активированного фактора X) эдоксабана с низкомолекулярным гепарином (НМГ), – HOKUSAI VTE Cancer. Исследование было достаточно крупным, лечение – продолжительным (от 6 до 12 мес.), результаты – убедительными, а их трактовка авторами – реалистичными. Исследование подтвердило то, что ожидалось довольно давно, и даже включалось на основании этих ожиданий в некоторые специализированные рекомендации [3].

HOKUSAI VTE Cancer явилось бесспорным основанием для формулирования новых рекомендаций научного и стандартизационного комитета Международного общества по тромбозу и гемостазу (SSC of the ISTH) [4]. Однако в этих рекомендациях в качестве равноправного обоснования использованы и результаты относительно небольшого, обозначенного его авторами как «пилотное», близкого по плану к HOKUSAI VTE Cancer, но существенно менее мощного (т.е. действительно только «пилотного») сравнения НМГ и ривароксабана на близком контингенте больных (SELECT-D) [5]. На основании этого исследования ривароксабан наравне с эдоксабаном преподносится как НОАК, равнозначная с НМГ эффективность которого продемонстрирована в рандомизированном контролированном испытании (РКИ) [4]. В рекомендациях SSC of the ISTH также использован и некий метаанализ РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность НОАК при ВТЭ у онкологических больных [6]. В этом метаанализе объединены данные двух исследований: HOKUSAI VTE Cancer и SELECT-D, причем последние взяты из абстракта (!) в журнале Blood [7]. Я довольно подробно останавливаюсь на трансформации SELECT-D из пилотного исследования в полноценное РКИ, т.к. оно хорошо иллюстрирует часто избирательное отношение разных организаций и их экспертов к ривароксабану.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 1. *Атеротромбоз*. 2017; 1: 11–15.
2. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 2. *Атеротромбоз*. 2017; 2: 3–12.
3. Farge D., Bounameaux H., Brenner B., Cajfinger F., Debourdeau P., Khorana A.A., Pabinger I., Solymoss S., Douketis J., Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e452-e466.
4. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y. Y., Soff G., Meyer G., O'Connell C., Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 1891–1894.
5. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn J.A., Lyman G.H., Hutchinson C., MacCallum P., Kakkar A., Hobbs F.D. R., Petrou S., Dale J., Poole C.J., Maraveyas A., Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2017–2023.

6. Li A., Garcia D.A., Lyman G.H., Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versuslow-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018; https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144.
7. Young A., Marshall A., Thirlwall J, Hill C, Hale D., Dunn J., Lokare A., Kakkar A.K., Levine M.N., Chapman O. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D Pilot Trial. *Blood*. 2017; 130: 625.

ПРОДЛЕННАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Отметив важность венозных тромбозов и обусловленных ими тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА) как причин инвалидизации и смерти населения и напомнив о ведущей роли антикоагулянтной терапии при этих состояниях, авторы излагают результаты исследований, продемонстрировавших возможность использования пероральных антикоагулянтов прямого действия (ППОАК) для длительного (продленного) лечения (т.е. вторичной профилактики ТЭЛА). Результаты этих исследований ранее уже излагались на страницах «Атеротромбоза», в т. ч. и в публикациях тех же авторов [1–3]. Затем следует краткая характеристика исследований длительного (в одном более 2, в другом – до 4 лет) приема аспирина в дозе 100 мг/сут, который при сравнении с плацебо «сокращал риск рецидива венозных тромбоэмболических осложнений» при невысокой частоте кровотечений. Основная же часть статьи – довольно подробное изложение содержания относительно недавней публикации исследования EINSTEIN CHOICE, в котором изучалась эффективность и безопасность действительной пролонгации антитромботической терапии (у пациентов, уже закончивших 6–12-месячное лечение антикоагулянтом [любым] после объективно подтвержденного проксимального венозного тромбоза или эмболии легочной артерии) [4]. Сравниваемыми режимами были прием ривароксабана в дозах 20 мг (1) и 10 мг (2) 1 раз/сут и аспирина 100 мг 1 раз/сут (3). Продолжительность сравниваемого лечения: желательная определена как 12 мес., медиана реальной оказалась равной соответственно 349, 353 и 350 сут. Частота событий «первичного исхода эффективности» (проявляющаяся симптомами повторная фатальная или нефатальная венозная тромбоэмболия) была небольшой, но достоверно большей у рандомизированных к приему аспирина. Частота крупных (major) кровотечений (основной исход безопасности – principal safety outcome) была низкой и практически одинаковой на ривароксабане 20, 10 мг и аспирине (соответственно, 0,5, 0,4, 0,3%). Практически важное следствие полученных результатов – признание дозы ривароксабана 10 мг/сут Администрацией по лекарствам и пищевым продуктам (FDA) США, а также Европейским агентством лекарственных средств (EMEA) эффективной для длительного лечения пациентов, соответствующих критериям включения в Einstein Choice [5].

В интерпретации результатов Einstein Choice авторы не выходят за рамки содержащейся в обсуждении основной публикации исследования [4]. Исключением является положение о том, что «Полученные данные серьезно нивелируют ценность результатов более ранних исследований с аспирином…и предопределяют выбор ППОАК (в частности, ривароксабана), а не аспирина для продленного лечения у большинства пациентов с эпизодом ВТЭО». В этом положении есть то, что можно рассматривать (в частности, выбор ППОАК, а не конкретно именно ривароксабана) как допущение экстраполяции полученного с одним ППОАК (ривароксабан) на остальные.

Einstein Choice – одно из последних опубликованных успешных испытаний

ривароксабана, способных существенно увеличить контингент потребителей этого антикоагулянта. Хотя, конечно, не так, как COMPASS. То есть специальные советы экспертов, возможно, не инициируют [6], хотя, безусловно, стимулируют внесение изменений в соответствующие рекомендации.

Целесообразно сделать следующее дополнение. Авторы переводят как «клинически значимое малое кровотечение» название категории кровотечений, обозначаемой в клинических исследованиях как «Clinically relevant **nonmajor** bleeding» и определяемой «как явное кровотечение, не отвечающее критериям основного (крупного, большого), но связанное с медицинским вмешательством и ассоциирующееся с дискомфортом, таким как боль, или нарушением (затруднением, ухудшением) активности повседневной жизни» [7]. Последнее включает, в частности, кровотечение, нарушающее гемодинамику, кровотечение, приводящее к госпитализации [7]. Эти характеристики мало подходят к тому, что связано с характеристикой «малое». Возможно, использование прямого перевода «некрупное, не основное» в меньшей степени будет диссонировать с понятием «клинически значимое».

ЛИТЕРАТУРА

1. Явелов И.С. Антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочных артерий (лекция). *Атеротромбоз*. 2014; 2: 34–42.
2. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Возможности дабигатрана этексилата в лечении также тромбоэмболических осложнений. *Атеротромбоз*. 2015; 2: 17–31.
3. Явелов И.С. Современное лечение венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами: возможности апиксабана. *Атеротромбоз* 2015; 2: 32–38.
4. Weitz J.I., Lensing A.W. A., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376:1211–22.
5. Ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки одобрен Европейской комиссией и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для длительной профилактики рецидивов ВТЭО. https://www.bayer.ru/media/news/20171206-rivaroxaban.
6. Значение результатов исследования COMPASS для клинической практики. Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 19–25.
7. Weitz J.I., Lensing A.W. A., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1211–22. Supplementary Appendix. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1700518/suppl_file/nejmoa1700518_appendix.pdf.

АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА ТРОМБОЗОВ

Цель работы в тексте статьи сформулирована вполне конкретно: «изучить ассоциацию носительства полиморфизма генов белков фолатного цикла с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и ткани молочной железы у больных пролиферативными заболеваниями… молочной железы в Забайкалье». Таким образом, ее название существенно выходит за рамки того, что возможно выяснить, осуществив работу в соответствии с этой целью.

Для выполнения исследования в соответствии с сформулированной целью автор рассмотрел группы женщин с раком молочной железы, с доброкачественными опухолями молочной железы и женщин, «считающих себя» относительно здоровыми на момент исследования («без острых или обострения хронических заболеваний, в том числе онкологической патологии»). Автор, публикации которого посвящены генетическим исследованиям при раке молочной железы, очевидно, абстрагировался от того, сколько женщин в возрасте, близком

к среднему его контрольной группы, еще незадолго до уже запоздавшей диагностики считали, что они «без онкологической патологии». У всех женщин был измерен уровень в сыворотке крови, а также в гомогенатах опухолевой ткани и выполнено генотипирование для выявления полиморфизмов «генов фолатного обмена» *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTR* (A2756G), *MTRR* (A66G) методом полимеразной цепной реакции.

Сопоставление выявленных вариантов и уровня гомоцистеина, согласно выводу автора, «не выявило явной ассоциации отдельных полиморфных локусов C677T и A1298C в гене *MTHFR*, A66G в гене *MTRR*, A2756G в гене *MTR* с уровнем гомоцистеина в крови у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы». Таким образом, в соответствии с поставленной целью работа с учетом некоторых ограничений (например, малый объем групп, некоторые сомнения в точности диагностики здоровья в контрольной группе) успешно выполнена. Однако остается некоторая неясность, что подразумевается под пролиферативными заболеваниями, хотя бы потому, что в формулировке цели об объекте исследования написано: «пролиферативными заболеваниями **и** раком молочной железы».

При знакомстве с текстом статьи читатель увидит, что в обсуждении и выводах автор высказывает определенные предположения, в частности, о возможном значении выявленной им ассоциации «сочетаний полиморфных аллелей» (перечислены в тексте) с более высоким уровнем гомоцистеина «в частности, у больных раком молочной железы». Но это только предположение, так же как и все, что содержится в заключении резюме статьи. Правда, что касается этого заключения, то оно подходит только для раздела «обсуждение», так как полученные результаты не свидетельствуют явно о том, что в нем заявлено.

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ СОПОСТАВЛЕНИЯ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА

Несмотря на широкую первую часть названия статьи, вторая разъясняет, что она посвящена сопоставлению безопасности одного из прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) – ингибитору активированного фактора X (т.е. Xa) апиксабана и варфарина. А формулировка цели сообщения – «напомнить читателю результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований, определивших современные представления об эффективности и безопасности апиксабана при его прямом сопоставлении с варфарином», еще больше сужает рамки представляемого материала. Слово же «напомнить», открывающее формулировку цели, подчеркивает признание автором наличия у потенциальных читателей более или менее ясного общего представления о результатах крупных клинических исследований апиксабана при мерцательной аритмии и венозных тромбозах. Возможно, кто-то из них при формировании этого представления даже использовал публикации в «Атеротромбозе» [1, 2].

Однако даже при наличии общего представления, составленного в основном на различных пересказах результатов исследований ARISTOTEL при неклапанной фибрилляции предсердий и в меньшей степени AMPLIFY при венозных тромбозах и тромбоэмболиях, врачи не всегда информированы о деталях сравнения эффективности апиксабана в различных подгруппах пациентов. Особенность же настоящего сообщения – то, что его автор, основываясь на многочисленных соответствующих публикациях результатов анализа материала ARISTOTEL, представил сравнительные данные, полученные как раз в подгруппах пациентов (с разным исходном риска инсульта и кровотечений, разным достигнутым уровнем контроля МНО, в выделенных подгруппах

пациентов значительного возраста, с низкой массой тела, с повышенным креатинином, принимающих много лекарственных препаратов, принимающих и не принимающих амиодарон, с наличием предшествующей коронарной болезни сердца, наличием заболевания периферических артерий). Как правило, результат в подгруппах совпадал с полученным на всем материале ARISTOTEL: при той же эффективности апиксабан оказывался безопаснее. Такой же оказалась ситуация и в исследовании AMPLIFY.

Близкие результаты в отношении апиксабана дал и использованный автором пример метаанализа сведений о сравнительной безопасности ППОАК и антагонистов витамина К в рандомизированных испытаниях ППОАК. В рамках этого метаанализа были суммированы данные по отдельным ППОАК. У лиц старше 75 лет (суммирование соответствующих подгрупп ARISTOTEL и AMLIFY) применение апиксабана было связано с меньшим риском крупных кровотечений.

В статье содержится и краткое изложение результатов крупнейшего ретроспективного сравнения безопасности применения апиксабана и варфарина в реальной клинической практики [3]. Это сравнение было выполнено с использованием анализа баз данных требований на оплату лекарств (и других медицинских услуг) нескольких страховых компаний с включением сведений от десятков тысяч пациентов. Результаты не противоречили данным сравнения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Таким образом, у читателя не должно оставаться сомнений в том, что апиксабан безопаснее варфарина (т.е. применение на контингенте таких же пациентов, как и принимающих параллельно в тот же период времени варфарин, связано с меньшим риском геморрагических осложнений).

Но представление о том, что ППОАК вообще безопаснее, чем варфарин, и по крайней мере не менее эффективны, уже внедрено в сознание врачей. Если они не всегда назначают эти препараты или назначают, но не в адекватных дозах, то, скорее всего, не от незнания их преимуществ по отношению к антагонистам витамина К. По-моему, если что и может действительно интересовать в настоящее время, так это сравнение разных ППОАК, информация, позволяющая выбирать предпочтительный препарат в конкретных ситуация. Подозреваю, что цель обращения некоторых авторов к данным основных рандомизированных исследований сравнения эффективности и безопасности ППОАК и антагониста витамина К – преподнести их результаты как материал для косвенного сопоставления разных ППОАК.

Однако существуют публикации, содержащие данные крупных обсервационных ретроспективных исследований контингентов пациентов «реальной клинической практики», сравнивающих эффекты нескольких ППОАК. Например, риск возникновения кровотечений при применении апиксабана, дабигатрана и ривароксабана [4]. В огромной базе данных требований (claims) на оплату медицинских услуг выявлены данные пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, предъявлявшие требования на оплату апиксабана, дабигатрана и ривароксабана. После различных процедур, отсеявших данные пациентов, обстоятельства течения заболевания и приема исследуемых лекарств у которых так или иначе могли бы затруднить последующий анализ, когорты апиксабана, дабигатрана, ривароксабана включали 8 785, 20 693 и 30 529 пациентов соответственно. Была и когорта варфарина численностью 84 229 человек. Эти цифры приводятся здесь, т.к. очевидно характеризуют частоту назначения разных ППОАК и варфарина если не в США, то по крайней мере в контингенте организаций, базы данных которых использовались. В заключении этой публикации написано следующее. Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, леченные ривароксабаном,

имели повышенный риск любых, клинически значимых некрупных кровотечений, крупных кровотечений во время госпитализации (inpatient) по сравнению с пациентами, леченными апиксабаном. Не было достоверной разницы в этих кровотечениях между пациентами, получавшими дабигатран и апиксабан.

Ограничения исследования авторы осознают и приводят в публикации. Но нельзя не отметить, что исследование спонсировано производителями апиксабана, а часть соавторов – сотрудники соответствующих компаний.

Недавно в «Европейском журнале эпидемиологии» опубликован (пока в электронной форме) по многим формальным признакам независимый метаанализ обсервационных исследований «прямого сопоставления эффективности и безопасности оральных антикоагулянтов, не антагонистов витамина К, у пациентов с фибрилляцией предсердий» [5]. Ривароксабан и дабигатран не различались в отношении риска инсультов или системных эмболий, но ривароксабан ассоциировался с большим риском крупных кровотечений (ОР = 1,39, 95% ДИ 1,28–1,50; качество обоснования: умеренное). В сравнении с апиксабаном достоверно более высокий риск крупных кровотечений наблюдался при применении ривароксабана (ОР = 1,71, 95% ДИ 1,51–1,94; качество обоснования: низкое). Апиксабан ассоциировался с более низким риском крупных кровотечений в сравнении с дабигатраном (ОР = 0,80, 95% ДИ 0,68–0,95; качество обоснования: низкое). Следует отметить появившуюся в этом исследовании оценку – качество обоснования [evidence quality] и то, что оно оказалось невысоким. Тем не менее в резюме работы содержится следующая фраза: «В этом исследовании было обнаружено, что апиксабан имел наиболее благоприятный профиль безопасности среди трех оральных антикоагулянтов, не антагонистов витамина К» («In this study, apixaban was found to have the most favorable safety profile amongst the three NOACs») [5].

Авторы этого метаанализа полностью осознают ограничения их исследования, излагают их в соответствующем разделе и призывают к осторожности при интерпретации результатов наблюдательных исследований, зависящих только от сведений о здоровье из электронных баз данных.

Тем не менее неоднократное воспроизведение подобных результатов в отношении апиксабана в исследованиях, использующих материал крупных баз данных, безусловно, привлекает внимание, и трудно отделаться (автору этого комментария) от складывающегося впечатления, что апиксабан – действительно наиболее безопасный из ППОАК. Но конечно, это только предположение – не исключено, что это так никогда и не будет выяснено, даже в специально спланированном рандомизированном сравнительном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Явелов И.С. Современное лечение венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами: возможности апиксабана. *Атеротромбоз*. 2015; 2: 32–38.
2. Шахматова О.О., Панченко Е.П. Апиксабан в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2015; 1: 52–64.
3. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A., et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in real-world clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1072–1082.
4. Tepper P.G., Mardekian J., Masseria C., Phatak H., Kamble S., Abdulsattar Y., et al. (2018). Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS ONE*. 2018; 13 (11): e0205989. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205989.
5. Li G., Lip G.Y. H., Holbrook A. et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2018; https://doi.org/10.1007/s10654-018-0415–7.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИВАРОКСАБАНА

Автор статьи напоминает, что наличие диабета увеличивает риск как тромботических, ишемических, так и геморрагических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий (НКФП). Он отмечает также, что в ухудшение прогноза вклад вносит и снижение функции почек, которому способствует наличие диабета. Кроме того, снижение функции почек может затруднять антитромботическую терапию, направленную на профилактику инсульта. С другой стороны, многие лечебные и профилактические вмешательства часто оказываются более эффективными при более высоком исходном риске.

Практически обязательным вмешательством при НФП является применение антикоагулянтов, принимаемых внутрь, – оральных антикоагулянтов (ОАК). Автор в названии статьи заявил, что она посвящена одному из ОАК – ривароксабану. Главное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) при НФП, результаты которого явились основанием для широкого внедрения ривароксабана в практику (автор многократно подчеркивает, что это наиболее часто используемый из все еще «новых» ОАК, в том числе, согласно неким неопубликованным данным, и в Москве), – ROCKET-AF. В нем сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина. В ROCKET-AF было довольно много пациентов с диабетом. Сравнению ривароксабана и варфарина в этой подгруппе была посвящена специальная публикация, содержание которой довольно подробно изложено в комментируемой статье. Заключение этой публикации довольно скромное: «Относительная эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином была одинаковой у пациентов без диабета и с диабетом», и поэтому можно рассматривать ривароксабан в качестве альтернативы варфарину для предупреждения инсультов и системных эмболий у пациентов с НКФП и диабетом [1]. Но автор комментируемой статьи добавляет: «косвенно можно утверждать, что исследование показало наличие тенденции к большей эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с диабетом».

В статье приведены и результаты наблюдательных исследований, выполненных на материале данных о состоянии здоровья обслуживаемого контингента в крупных базах данных разных организаций. В них оценивалась частота крупных кровотечений при приеме ривароксабана у больных без диабета и с диабетом, сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина у пациентов без диабета и с диабетом [2, 3]. Но эти результаты практически ничего не добавили к сделанному на основании ROCKET-AF заключению, что у пациентов с НФП с диабетом ривароксабан по эффективности и безопасности не уступает варфарину и может использоваться как альтернатива ему. Оба исследования финансированы производителем ривароксабана, среди соавторов – сотрудники соответствующих компаний.

Справедливости ради следует отметить, что и в основном РКИ сравнения варфарина и дабигатрана RE-LY тоже было много пациентов с диабетом (23%). Из-за большего общего числа пациентов в RE-LY абсолютное число больных диабетом было ненамного меньшим, чем в ROCKET-AF. Сравнению дабигатрана и варфарина в этой подгруппе RE-LY тоже была посвящена отдельная публикация [4]. Наличие диабета было сопряжено с большим риском инсультов и системных эмболий, смерти и крупных кровотечений. Абсолютное уменьшение риска инсультов и системных эмболий на дабигатране по сравнению с варфарином оказалось более выраженным у пациентов с диабетом, чем у пациентов без диабета [4].

Ривароксабану не везет в крупных обсервационных исследованиях. Результаты двух, уже упомянутых как использованные автором комментируемой статьи и не содержащих ничего неблагоприятного для ривароксабана, были финансированы его производителями. Независимые дают другие результаты. Не исключение и исследования на больных диабетом.

Исходя из того, что сравнительная эффективность и безопасность разных ОАК у больных диабетом с НФП остается неясной, на Тайване было предпринято исследование с целью сравнения частоты тромбоэмболических событий, кровотечений и смертности у больных диабетом с НКФП, лечащихся ривароксабаном, дабигатраном и варфарином. Среди участников общенациональной программы «Оплаты в зависимости от результата лечения при диабете» (diabetes pay-for-performance program) (n = 814 465) были идентифицированы пациенты с НКФП, принимающие дабигатран (n = 322), ривароксабан (n = 320) или варфарин (n = 1 899). Процесс идентификации был сложным, направленным на устранение факторов, которые могли бы затруднить анализ и интерпретацию его результатов. В результате были подобраны группы, сопоставимые по исходным характеристикам для сравнения дабигатрана (n = 305), варфарина (n = 305) и ривароксабана (n = 300) с варфарином (n = 300). Сравнение дабигатрана и ривароксабана осуществлялось с использованием всех пациентов, получавших эти препараты (соответственно, n = 322 и 320). Медиана длительности наблюдения была равна 1,7 года. По сравнению с ривароксабаном дабигатран достоверно уменьшил риск смерти от любой причины (отношение шансов [ОШ] 0,310, 95% ДИ 0,121–0,798) и его применение было сопряжено с пограничено меньшим риском составной конечной точки безопасности.

Сведения о результатах изучения эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов и НКФП, безусловно, представляют определенный интерес. Но читателю нужно иметь в виду при выборе ОАК, что они не делают его применение предпочтительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., et al. on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015; 170: 675–682.
2. Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., et al. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 753–759.
3. Coleman C.I., Bunz T.J., Eriksson D., Meinecke A.K., Sood N.A. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. *Diabet Med*. 2018; 35: 1105–1110.
4. Brambatti M., Darius H., Oldgren J., et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Intl J Cardiol*. 2015; 196: 127–131.
5. Hsu C.C., Hsu P.F., Sung S.H., Tu S.T., Yu B.H., Huang C., Cheng H.M. Is There a Preferred Stroke Prevention Strategy for Diabetic Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Comparing Warfarin, Dabigatran and Rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2018 Jan; 118 (1): 72–81. doi: 10.1160/TH17-02–0095. Epub 2018 Jan 5.

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ P2Y12-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ОКС: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

На протяжении довольно длительного времени в сознание врачей, имеющих дело с острыми коронарными синдромами (ОКС), внедрялось представление о целесообразности как можно более раннего применения активных антитромбоцитарных средств (ААС) (ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов). Как можно более раннее, т.е. незамедлительно при возникновении подозрения на ОКС. В частности,

это касалось «медицинских работников (врачей) первого контакта» с пациентом, у которого появлялись подозрительные симптомы. Соответственно, как можно более раннее применение практически стало частью стандартной практики, в частности врачей скорой медицинской помощи.

С широким внедрением, в т. ч. и в России, первичных чрескожных коронарных вмешательств, с появлением сети учреждений, способных принимать и осуществлять весь спектр диагностических и лечебных мер при ОКС, с укорочением интервала времени «первый контакт – дверь» отношение к раннему применению активных антитромбоцитарных средств становится более взвешенным. Среди возможных отрицательных последствий стандартного применения этих средств на т.н. догоспитальном этапе (такую стратегию теперь модно обозначать как «one fits all») следует упомянуть и создание затруднений для использования в принимающем лечебном учреждении принятого в нем антитромботического сопровождения первичного ЧКВ.

В публикуемой статье автор представил анализ обширного материала как рандомизированных клинических исследований различной мощности, так и крупных обсервационных исследований, регистров, позволяющих так или иначе оценить эффективность и безопасность раннего, т.е. осуществляемого до убедительной диагностики ОКС и соответствующей оценки наличия каких-либо противопоказаний, применения ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов. Этот анализ показал, что определенные обоснования стандартного применения раннего (догоспитального) ААС отсутствуют. Констатацией этого факта автор не ограничивается. В разделе «основные выводы» (следующем за заключением, суммирующим потенциальные опасности догоспитального «назначения» ААС) четко сформулированы условия для раннего (догоспитального) «назначения» ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов при ОКС с подъемами ST и обоснование нецелесообразности их раннего/догоспитального назначения больным с ОКС без подъемов ST «до получения дополнительной информации».

О СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Известный российский кардиолог и клинический фармаколог, руководитель отдела профилактической фармакотерапии «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины» Минздрава России Сергей Юрьевич Марцевич представил свое видение состояния этой проблемы. Особое внимание он уделил распространенности ишемической болезни сердца в России, ее месту в структуре смертности населения в нашей стране. Обсуждая вопросы диагностики и лечения ИБС, Сергей Юрьевич подчеркнул необходимость совершенствования стратификации риска, оценки тяжести течения заболевания, которая должна определять стратегию дальнейшего лечения и вторичной профилактики. Причем особое внимание он уделил раннему выявлению, оценке риска как возникновения ИБС, так и развития ее осложнений у лиц, уже имеющих те или иные проявления этого заболевания. Важной практической задачей профессор С.Ю. Марцевич считает внедрение в России «разработок рубежа XX – XXI веков», «чтобы реализовать все, написанное в наших клинических рекомендациях».

Одним из важных событий прошедшего года, по мнению Сергея Юрьевича, явилось во многом перекликающееся с темой его интервью выступление на Конгрессе Европейского общества авторитетнейшего из современных кардиологов Е. Браунвальда [1]. Часть положений интервью Сергея Юрьевича можно рассматривать как обсуждение потенциальной реализуемости видения Е. Браунвальдом перспектив

развития методов оценки риска возникновения, профилактики и диагностики заболевания коронарных артерий. Надо, однако, заметить, что, как обычно это и бывает, предсказания Браунвальда основывались на уже известных фактах и, в общем, являются предсказанием того, какое место может занять в ближайшие 10 лет то, что уже существует и даже действует в настоящее время. Среди основных возможных направлений прогресса в диагностике, оценке риска развития и лечения коронарной болезни сердца (КБС) Браунвальд выделил неинвазивную визуализацию коронарных артерий, суммарную оценку генетического риска возникновения КБС на основании учета многих генетических вариантов, на основании уже проведенных исследований, ассоциируемых с КБС (genetic risk scores – GRS), и то, что он назвал «вакциной для первичной профилактики» [1]. Все 3 направления сейчас активно развиваются. Но осуществляются и активные действия по поиску каких-то новых направлений, «новых подходов к старым проблемам», хотя, конечно, принципиально они также являются развитием существующих представлений. Один из примеров – проект Американской ассоциации сердца One Brave Idea (Смелая идея) (*рис. 1–3*) [2].

Что касается «вакцины для первичной профилактики», то профессор С.Ю. Марцевич к реальности получения препарата с подобными свойствами в ближайшие 10 лет отнесся с сомнением. Однако соответствующее положение (предсказание) Браунвальда относится к инклизирану, активному антихолестеринемическому лекарственному средству (а уже не только «молекуле»), исследования которого на пациентах с «атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием» осуществляются уже на протяжении нескольких лет. Одно (ORION-1) было опубликовано в «Медицинском журнале Новой Англии» (NEJM) в марте (сайт) – апреле (журнал) 2017 года [3]. Статья с дополнительными его данными только что появилась в Circulation [3]. В октябре 2018 года должно было начаться исследование 3-й фазы «Двойное слепое плацебо-контролируемое испытание, оценивающее эффекты инклизирана на клинические исходы у людей с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ORION-4)» (A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ORION-4), в которое планировалось включить 15 000 человек. Его предполагается завершить в 2024 году [4].

Любопытно, что Браунвальд не увидел перспектив (во всяком случае, на ближайшие 10 лет) у противовоспалительных вмешательств. Эти перспективы казались радужными после публикации результатов CANTOS (*рис. 4*) [5]. Но эти результаты были только демонстрацией правильности принципиального подхода, а не возможности его практического воплощения. Попытка же получения такого же эффекта от стандартного противовоспалительного, несоизмеримо менее дорогостоящего вмешательства (низкой дозы метотрексата) во вторичной профилактике у пациентов «со стабильным атеросклерозом» высокого риска в исследовании CIRT окончилась неудачей [6]. Метотрексат не только не уменьшил число сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо, но даже и не снизил уровни маркеров воспаления (интерлейкина-1β, интерлейкина-6, С-реактивного белка). Возможно, эти результаты в августе этого года профессору Браунвальду уже были известны.

Хотя далеко не все положения интервью профессора С.Ю. Марцевича могут быть безоговорочно приняты (с точки зрения автора этой заметки), они чрезвычайно интересны, т.к. опираются на огромный личный опыт Сергея Юрьевича и данные многочисленных проектов, в которых его отдел активно участвует, в частности упомянутых в интервью регистров пациентов с различными проявлениями ИБС.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Braunwald E. CAD 10 years from now. My predictions and how to get yourself ready. A. https://esc365.escardio.org/Congress/ESC–Congress-2018/Cardiology-10-years-from-now-My-predictions-and-how-to-get-yourself-ready/171515-coronay-artery-disease-10-years-from-now-my-predictions-and-how-to-get-yourself-ready#slide. B. https://esc365.escardio.org/vgn-ext-templating/Congress/ESC–Congress-2018/Cardiology-10-years-from-now-My-predictions-and-how-to-get-yourself-ready/171515-coronay-artery-disease-10-years-from-now-my-predictions-and-how-to-get-yourself-ready#video.
2. Cranley J., MacRae C.A. A New Approach to an Old Problem: One Brave Idea. *Circ Res*. 2018 Apr 27; 122 (9): 1172–1175.
3. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A., et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl.J. Med*. 2017; 376: 1430–1440.
4. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., Kallend D, et al. Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018; 138: 1304–1316.
5. A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ORION-4). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234. https://clinicaltrials.gov/.
6. Ridker P.M., Everett B., Thuren T., et al. for the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119–1131.
7. Ridker P.M., Everett B.M., et al., for the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2018; published on Nov. 10 at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798.

РИСУНОК 1. Проект «One Brave Idea – Одна смелая идея»

One Brave Idea™ – инновационный новый коллаборативный исследовательский проект, направленный на достижение экстраординарного прорыва в борьбе с разрушительным глобальным бременем КБС и ее последствиями.
Американская ассоциация сердца (AHA) и организация Verily при поддержке AstraZeneca коллективно выделили 75 млн долл. на, по крайней мере, 5 лет для осуществления исследовательской идеи, имеющей целью предотвратить или обратить КБС, и таким образом улучшить или восстановить сердечно-сосудистое здоровье.
Индивидуальные инвестиции Verily и AstraZeneca в проект «Одна смелая идея» представляют собой два крупнейших взноса, полученных AHA за ее 90-летнюю историю.

http://www.onebraveidea.com/about/

РИСУНОК 2. «Одна смелая идея» – победитель

Американская ассоциация сердца (AHA), Verily Life Sciences и AstraZeneca поздравляют Dr. CalumMacRae (глава отдела кардиоваскулярной медицины Brigham and Women's Hospital, Бостон) его команду мирового класса, которые на протяжении следующих пяти лет исследуют критические генетические и молекулярные факторы, подвергающие людей риску коронарной болезни сердца.
Эта работа позволит сделать большой шаг в направлении нашей цели – добиться экстраординарных прорывов в борьбе с КБС.
Планируется осуществить многофазный исследовательский проект для выявления новых геетических, молекулярных и клеточных маркёров, ассоциируемых с КБС, которые могли бы быть использованы для скринирования населения с целью идентификации лиц с риском развития КБС в последующей жизни.
Проект начнется с собирания геномной информации, данных об образе жизни (сне, активности, стрессе), ключевых данных о средовых и экономических факторах, и реакций от людей со случаями КБС в семье.
Эти данные будут соотнесены с данными Фремингемского исследования и Программы Миллион Ветеранов, чтобы валидизировать новые характеристики, которые могут ассоциироваться с возникновением КБС.
На следующей фазе проекта предполагается новые скрининговые подходы для идентификации лиц раннего возраста, имеющих риск развития КБС.
В финальной фазе исследования предполагается сфокусироваться на создании новых превентивных стратегий или терапевтических стратегий на стадии предболезни с конечной целью уменьшения бремени КБС.

http://www.onebraveidea.com/thewinningidea/

РИСУНОК 3. Ожидания от проекта: стандартные преувеличения или реальная перспектива?

75 миллионая «Смелая идея», направленная на устранение (!) коронарной болезни сердца
By Nancy Brown CEO, American Heart Association
http://huffingtonpost.com

Три компании сотрудничают (объединяют усилия), чтобы навсегда покончить с коронарной болезнью сердца
https://azhealthconnections.com/2016/01/26/three-companies-collaborate-to-end-coronary-heart-disease-for-good

РИСУНОК 4. CANTOS: комментарий J. Mandrola

Достоинства (польза), проявившиеся в CANTOS, статистически значимы, но они незначимы клинически.
Цена лекарства в настоящее время **200000 долл. в год!**
15% относительное снижение риска первичной конечной точки (составной, включающей нефатальные ИМ и инсульт, и СС смерть) на канакинумабе в дозе 150 мг означает абсолютное снижение риска на 0,64% и **число пациентов, которых необходимо лечить (NNT) 156**.
Почти все это снижение – за счет нефатального ИМ.
Не было достоверной разницы в частоте инсультов и случаев СС смерти.
Общая смертность также не была снижена.
Mandrola J. Quick Thoughts on the CANTOS Trial. Medscape. Aug 28, 2017

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ПЛАНОВОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО У БОЛЬНОГО С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Представлено описание пациента значительного возраста, перенесшего инфаркт миокарда и инсульт, с распространенным периферическим атеросклерозом, артериальной гипертонией, диабетом и с фибрилляцией предсердий. Госпитализирован он был «в связи со снижением толерантности к нагрузке из-за стабильной стенокардии на уровне III функционального класса. Пациент был явным кандидатом на инвазивное лечение, из возможных вариантов которого – операции множественного коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) предпочел ЧКВ с шунтирование, которое, учитывая его предпочтение, было запланировано и выполнено. В статье представлен процесс принятия решения о выборе терапии с упором на выбор агентов для антитромботического лечения после ЧКВ, при котором в стенозы передней нисходящей коронарной артерии пациенту были имплантированы современные стенты. Основное внимание автор уделил процессу выбора прямого антикоагулянта. При этом он опирался на данные исследований PIONEER-AF-PCI и RE-DUAL PCI. Содержание этих исследований довольно подробно излагалось в «Атеротромбозе» [1–3]. Однако здесь автор активно и в деталях обсуждает приложимость полученных в них данных к конкретной, подробно описанной клинической ситуации. Представленный в статье процесс обоснования того, почему был выбран дабигатран в определенной дозе, а не ривароксабан, заставил автора этого комментария вспомнить популярный термин и подумать, а не является ли это клиническое наблюдение примером так называемой персонализированной медицины?

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова Н.А., Шилова А.С. Особенности назначения тройной антитромботической терапии с применением ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших стентирование коронарных артерий. *Атеротромбоз.* 2017; 1: 114–121.

2. Затейщиков Д.А. Стратегия минимизации рисков кровотечений у больных с мерцательной аритмией, получающих комбинированную антитромботическую терапию после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 33–42.
3. Шахматова О.О., Панченко Е.П. Как снизить риск кровотечения при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий: уроки рандомизированных исследований и новые клинические рекомендации. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 93–106.

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В статье представлено современное состояние проблемы закрытия ушка левого предсердия как метода предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Со времени публикации информации на эту тему в «Атеротромбозе» [1–3] прошло значительное время, и в развивающемся перспективном направлении, безусловно, произошли важные события, постепенно раскрывающие и подтверждающие возможности применяемых устройств. С другой стороны, накапливается информация о возникающих осложнениях при практическом применении [4, 5].

Предлагаются и изучаются новые устройства и методы выключения ушка левого предсердия. В частности, в комментируемой статье охарактеризовано большое число устройств, находящихся на разных стадиях изучения. Но в ней не упоминается Amplatzer Amulet (развитие Cardiac Plug), уже активно применяемое и изучаемое устройство. Планируется даже рандомизированное сравнительное исследование Watchman device и Amplatzer Amulet SWISS-APERO (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03399851).

По-прежнему Watchman Device остается наиболее изученным и единственным устройством, сравнительная эффективность и безопасность которого с антагонистом витамина К (варфарином) изучалась в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (PREVAIL и PROTECT AF) [6]. Их 5-летние результаты были объединены, правда, с серьезными оговорками (см. раздел «Ограничения исследования» в соответствующей публикации [7]). Согласно заключению, закрытие ушка левого предсердия при НКФП устройством Watchman ассоциировалось с «предупреждением инсультов, сравнимым с варфарином, но, кроме того, сопровождалось уменьшением крупных кровотечений, в частности геморрагических инсультов и [даже] смертности» [7].

Многие вопросы, поставленные уже довольно давно, все еще остаются не отвеченными. Прежде всего, какова сравнительная эффективность имплантации устройств для выключения ушка левого предсердия и прямых оральных антикоагулянтов неантагонистов витамина К? Одно рандомизированное исследование с целью сравнить эффективность и безопасность этих антикоагулянтов и имплантации WATCHMAN или Amulet вроде должно было начаться в 2015 году (PRAGUE-17 Study, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02426944). Но с августа 2016-го информация об этом исследовании на clinicaltrials.gov не обновлялась.

Желающие познакомиться с состоянием проблемы, которой посвящена эта публикация в «Атеротромбозе», могут в дополнение к ней обратиться к очень качественному обзору J.R. Baman и соавт. [6]. Полезную информацию для размышления можно найти и в кратком сообщении M. Ferlini и R. Rossini «Закрытие ушка (придатка) левого предсердия: шесть причин, почему я не выбрал бы чрескожное закрытие моего ушка (придатка)» [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров А.Л. «Старые» и «новые» возможности профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2013; № 1: 44–52.
2. Шахматова О.О. Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия устройством WATCHMAN

как альтернативный подход к профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2013; № 2: 30–37.
3. Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Романова Н.В., Грамович В.В., Дзыбинская Е.В., Терещенко С.Н. Тромбоз левого предсердия после установки окклюзирующего устройства WATCHMAN DEVICE в ушко левого предсердия. *Атеротромбоз*. 2014; № 1: 78–85.
4. Jazayeri M.-A., Vuddanda V., Turagam M.K., et al. Safety profiles of percutaneousleft atrial appendage closure devices: An analysis of the Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database from 2009 to 2016. J Cardiovasc Electrophysiol 2018; 29: 5–13.
5. Santangeli P., Epstein A.E. Exploring the Dark Side of Left Atrial Appendage Closure Devices. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 14–16.
6. Baman J.R., Mansour M., Heist E.K., Huang D.T., et al. Percutaneousleft atrial appendage occlusion in the prevention of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2018; 23: 191–208.
7. Reddy V.Y., Doshi S.K., Kar S, on behalf of the PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year outcomes afterleft atrial appendage closure from the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2964–2975.
8. Ferlini M., Rossini R. Left atrial appendage closure: Six reasons why I wouldn't choose a percutaneous closure for my appendage. *Int J Cardiol*. 2018; 251: 42–44.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Автор представил в этом обзоре сведения о фармакогенетических исследованиях, в которых осуществлялся поиск ассоциаций между фармакокинетическими параметрами антитромботических препаратов (АП), теми или иными лабораторными, клиническими эффектами, связанными с их применением в лечении или профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, и вариантами генов, регулирующих ферменты, имеющие отношение к всасыванию АП в кишечнике и дальнейшему их метаболизму. Количество изложенных с разной степенью подробности исследований достаточно велико, чтобы обосновать цитирование следующего положения из недавно опубликованного обзора на близкую тему [1]: «Вместо того чтобы установить четкую роль фармакогеномики, этот массовый приток информации может затруднить формулирование содержательных выводов о ее клинической пользе» («Rather than elucidate a clear role for pharmacogenomics, this massive influx of information has the potential to obfuscate meaningful conclusions on its clinical utility») [1]. В источнике, из которого взято цитируемое положение, нет точного определения, что по отношению к выводу означает «содержательный». Но кажется, вывод, который можно самостоятельно сделать из комментируемого обзора, вполне «содержателен»: к настоящему времени обнаруженные ассоциации некоторых генетических вариантов и лабораторных и клинических эффектов антитромботических средств по разным причинам имеют очень ограниченное практического значение.

В авторском заключении используется другая формулировка: «…в реальности генетические исследования постигла неудача». Нет оснований полагать, что подразумевается что-то более широкое, чем фармакогенетические исследования АП. Но эта формулировка вызывает возражения. Правильно спланированные, имеющие четко сформулированную цель, выполненные с применением адекватных методов на достаточном контингенте строго охарактеризованных пациентов, реально осуществленные в полном соответствии с правилами их проведения и обработки результатов клинические исследования не может постигнуть неудача (не имею в виду форс-мажор, например, в виде прекращения или недостаточности финансирования). Они могут дать положительный или отрицательный, иногда нейтральный результат – ответ на поставленный при планировании вопрос. Такого типа исследования были и в области, являющейся

предметом обзора. Именно благодаря им экспертное сообщество не включило соответствующее тестирование в важные клинические рекомендации или с оговорками ограничило их применение строгими показаниями. Но таких исследований немного. Огромное число других по-своему на какой-то период времени оказываются полностью «удачными». Но ко многим из них приложимы положения известной статьи J. Ioannidis «Почему большинство опубликованных результатов исследований ложны» [2].

Сторонники клинического применения генотипирования, по крайней мере перед выбором антитромбоцитарных АП, увидели перспективу после сообщения на сессии Американской коллегии кардиологов – 2018 и опубликования результатов того, что назвали «крупнейшим к настоящему времени испытанием генотипирования» [3–5]. Авторы применили прикроватный метод генотипирования, позволяющий выявить так называемых слабых и промежуточных метаболайзеров (poor and intermediate metabolizers) клопидогрела (административные проблемы с использованием соответствующего прибора явились причиной преждевременного прекращения исследования, что существенно снизило ценность его результатов [4, 6]), и план так называемого «прагматического» испытания. Разъяснение смысла, вкладываемого в этот термин, можно найти в одном из докладов E. Braunwald на Конгрессе Европейского кардиологического общества – 2018, в котором, кстати, в качестве примера приводится еще одно испытание выбора антитромбоцитарной терапии на основании генотипирования CYP2C19 с клиническими исходами [7, 8]. По сравнению с пациентами, рандомизированными к стандартному лечению, те, кто попал в группу лечения, основанного на результатах генотипирования, реже получали клопидогрел (43,3 и 50,7%) и чаще – тикагрелор или прасугрел (50,2 и 41,1%). Через 1 год в группе подвергнутых генотипированию возникновение событий составной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт и инсульт или крупное кровотечение) оказалось гораздо менее вероятным, чем в группе стандартного лечения, причем различие оказалось очень большим (15,9 и 25,9%; ОР 0,58; 95% ДИ 0,43–0,78). Однако согласно одновременно опубликованному комментарию в New England Journal of Medicine, кроме преждевременного окончания и включения только 888 пациентов вместо планировавшихся 3600, исследование и его результаты имели много особенностей, которые суммарно делают невозможным формулирование каких-либо определенных практических выводов. Авторы комментария считают, что «в обозримом будущем мы останемся в ожидании надежных свидетельств, для того чтобы рутинно добавить оценку функции тромбоцитов или фармакогенетическое тестирование к процессу принятия решений при остром коронарном синдроме» [6].

К любопытным деталям комментируемого обзора относится отсутствие упоминания исследования «Варфаген» [9], а также наличие ссылки на исследование, развивающее опубликованное в предыдущем номере «Атеротромбоза» [10]. Ознакомление с новой публикацией показало, что его авторы выполнили новый анализ на вдвое большем числе пациентов и, очевидно, смогли решить некоторые проблемы, отмеченные в комментарии редактора к статье в «Атеротромбозе» [11]. В частности, это касается определения концентрации дабигатрана в конце действия принятой дозы (trough concentration).

ЛИТЕРАТУРА

1. Tseng A.S., Patel R.D., Quist H.E., Kekic A., Maddux J.T., Grilli C.B., Shamoun F.E. Clinical Review of the Pharmacogenomics of Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018; 32 (1): 121–126.

2. Ioannidis J.P. A. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005; 2 (8): e124.
3. Klein M.D., Lee G.R., Stouffer G.A. Clinical outcomes of *CYP2C19* genotype-guided antiplatelet therapy: existing evidence and future directions. *Pharmacogenomics*. 2018;
4. Maxwell Y.L. PHARMCLO: Biggest Genotyping Trial to Date Suggests Better Outcomes After ACS, With Caveats. https://www.tctmd.com/news/, March 14, 2018.
5. Notarangelo F.M., Maglietta G., Bevilacqua P., et al., Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1869–1877.
6. Price M.J., Angiolillo D.J. Pharmacogenomic Testing to Select Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1878–1881.
7. Braunwald E. The future of clinical trials (versus real world populations). https://esc365.escardio.org/Congress/ESC–Congress-2018/Challenges-and-opportunities-for-clinical-investigation-in-the-future/172558-the-future-of-clinical-trials-versus-real-world-populations#slide.
8. Cavallari L.H., Lee C.R.8, Beitelshees A.L. et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11: 181–191.
9. Кропачева Е.С. Фармакогенетика варфарина. *Атеротромбоз*. 2015; 1: 107–111.
10. Сычев Д.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В. и соавт. Влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 122–130.
11. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V. et al. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018; 11: 127–137.

ТОРАКОБИФЕМОРАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НЕОДНОКРАТНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТОБЕДРЕННОМ СЕГМЕНТЕ ПО ПОВОДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

Авторы приводят пример применения торакобедренного шунтирования (редкого варианта экстраанатомического[1] шунтирования) (характер и ход операции подробно изложены в тексте) у пациентки с неоднократными тромбозами после ранее выполненного аортобифеморального шунтирования.

Этой пациентке при индексной госпитализации (поступление, очевидно, ноябрь 2017-го) было 46 лет. Уже в конце 2003 года (т.е. когда ей было примерно 32 года) появились боли в ногах при ходьбе. В 2005 году в связи с выявленными атеросклерозом аорты, окклюзией брюшной аорты ниже брыжеечной артерии, окклюзией общих, наружных и внутренних подвздошных артерий, подколенных артерий с обеих сторон и «клинической картины критической ишемии и трофическими язвами левой стопы» было выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование. В послеоперационном периоде был «назначен варфарин в дозе одна таблетка в сутки и аспирин (100 мг/сут)». Молекулярно генетическое тестирование выявило «маркеры наследственной тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией, гиперкоагуляцией и снижением активности фибринолиза». В дальнейшем производились неоднократные тромбоэктомии из шунтов и различные вмешательства для поддержания их проходимости (см. текст статьи). Информации о медикаментозном лечении в течение этого периода нет, упомянуто только увеличение дозы варфарина.

При госпитализации, данные которой и явились основанием для представления этого описания, обнаружена «высокая окклюзия аорты», тяжелые изменения наложенных ранее анастомозов, в связи с чем была успешно произведена заявленная в названии

[1] Термин «экстраанатомический» означает не относящийся к нормальной анатомии или не следующий, не прокладываемый по нормальным анатомическим путям (extraanatomical – not relating to normal anatomy or not following a normal anatomical path, https://en.wiktionary.org/).

статьи операция. При обследовании через 1 год пациентка «не предъявляла жалоб, протез проходим по данным УЗИ». Статья хорошо иллюстрирована, техника операции подробно описана, во вступлении и обсуждении содержится убедительное обоснование выбора конкретного типа вмешательства.

Авторы представили в этой впечатляющей демонстрации в основном техническую сторону, чисто хирургическое решение проблемы (очевидно, к сожалению, далеко не окончательное у этой молодой еще пациентки). Однако, учитывая профиль журнала, нельзя не отметить, что в описании содержится только упоминание попытки раскрыть причины такого раннего и быстрого развития и прогрессирования атеросклеротического и тромботического (атеротромботического!) процесса. Хотелось бы получить более подробные сведения о медикаментозном лечении. Первоначальное лечение и наблюдение на протяжении многих лет осуществлялось, как можно понять, в других лечебных учреждениях, и авторы не располагают необходимой информацией. Но жаль, что не приводится и, соответственно, не обсуждается стратегия медикаментозного лечения после успешно выполненного ими сложнейшего вмешательства у пациентки с тромбофилией.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ РАССЛОЕНИЯХ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ АНЕВРИЗМАХ ГРУДНОЙ АОРТЫ

Авторы представили собственный опыт эндопротезирования при расслоениях и атеросклеротических аневризмах грудной аорты. В 2016–2018 гг. эндопротезирование было выполнено у 28 пациентов с расслоениями и атеросклеротическими аневризмами нисходящего отдела грудной аорты. То есть группу пациентов объединял только примененный метод лечения, в остальном она была довольно неоднородной. Технический успех процедуры («подразумевались успешное проведение и имплантация эндографта в предполагаемый сегмент аорты, адекватное расправление звеньев эндографта, а также извлечение доставляющего устройства, не требующего дополнительного хирургического вмешательства») был достигнут в 100% случаев. В период госпитализации умерло 4 (летальность 14,3%) человека, к 30 дням умерло еще 3 пациента. Основной причиной смерти авторами статьи названа полиорганная недостаточность. Случаев параплегии, инсульта, инфекции эндографта не было. У одного пациента потребовалось повторное эндопротезирование в связи с «эндоликом[2] 1 типа и дислокацией стентграфта», еще у одного – 2 типа, по поводу которого проведено подключично-сонное шунтирование, и перевязка левой подключичной артерии. Описанные результаты невозможно сравнивать с какими-то отечественными сериями, прежде всего из-за заведомо несопоставимого контингента пациентов.

Очевидно, читатели этого номера «Атеротромбоза» имеют все основания поздравить коллектив авторов этой публикации с внедрением в своем учреждении малоинвазивной методики протезирования при расслоениях и аневризмах грудной аорты. Кроме того, упоминаемые вмешательства, как предшествовавшие процедурам эндопротезирования, выполненные в связи с осложнениями (в частности,

[2] *Эндолик – неполное выключение аневризматического мешка с постоянным притоком крови в мешок после эндоваскулярного вмешательства в связи с неполным прилеганием концевых фрагментов стентграфта к стенке аорты (эндолик первого типа), диастазом между модулями эндопротеза (эндолик третьего типа) и ретроградным кровоснабжением мешка (эндолик второго типа). http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2011/abdominal_aneurysm.pdf.*

возникавшими эндоликами), так и описанные в содержащемся в статье описании клинического случая косвенно свидетельствуют о высоком уровне сосудистой хирургии.

ФОРМИРОВАНИЕ НОВОЙ БИФУРКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

В статье суммирован опыт Института хирургии им. А.В. Вишневского по выполнению каротидных эндартерэктомий в 2008–2017 годах. Этому предшествует краткое описание истории каротидной эндартерэктомии и характеристика основных вариантов оперативных вмешательств, которые объединяет этот термин.

Основное внимание в статье уделено оперативной методике, названной «формирование новой бифуркации», которая применяется в учреждении авторов с 2008 года. Эта методика позволяет решить некоторые технические проблемы стандартных вмешательств, в частности возникающие при протяженных атеросклеротических бляшках во внутренней сонной артерии (ВСА). В статье подробно, с иллюстрациями, описана техника этой операции, сформулированы показания к ней.

За рассматриваемый период из 1725 каротидных эндартерэктомий 191 была выполнена с «формированием новой бифуркации». Срок наблюдения после вмешательства колебался от 3 мес. до 10 лет (средний 18 мес.). При обследовании через 1 и 3 месяца после операции рестенозов выявлено не было. Всего за время наблюдения зарегистрирован 1 инсульт, случаев смерти не было.

Авторы заключают, что «методика каротидной эндартерэктомии с формированием новой бифуркации может служить хорошей альтернативой протезированию у больных с пролонгированными бляшками в ВСА и у больных с неадекватной эндартерэктомией». Читатели «Атеротромбоза» должны учитывать, что это мнение коллектива авторов, в который входят ведущие российские сосудистые хирурги.

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ ДАБИГАТРАНА ИДАРУЦИЗУМАБ: ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ

Автор статьи ранее уже представлял в «Атеротромбозе» информацию и идаруцизумабе. Уже тогда применение препарата было одобрено в ряде стран, включая США. Соответственно, должен быть накоплен какой-то опыт его применения в клинической практике, кроме того, выполнялись и специальные исследования. Так что новый материал, безусловно, накопился.

В конце августа этого года идаруцизумаб (Праксбайнд) зарегистрирован и в России. В предвидении этого события ему было уделено определенное место автором статьи в предыдущем номере «Атеротромбоза» о минимизации рисков кровотечений у больных мерцательной аритмией после чрескожного коронарного вмешательства. В связи с регистрацией появилась и инструкция-вкладыш, которую, правда, до настоящего времени (конец ноября 2018 г.), очевидно, некуда вкладывать. Однако она существует на сайтах, доступна и в общем содержит в сжатом виде необходимую информацию.

Сейчас врачей (наверное, даже в большей степени пациентов), скорее всего, интересуют такие практические вопросы, как наличие препарата в лечебных учреждениях, существование какой-то схемы госпитализации пациентов с показаниями для идаруцизумаба туда, где препарат имеется в наличии. Будет ли обеспечена быстрая централизованная доставка при возникновении потребности

в нем в более или менее «плановом порядке» (например, для нейтрализации дабигатрана перед оперативным вмешательством)? Тех, кто предполагает иметь ампулу другую «на всякий случай», интересует доступность препарата и его стоимость. Но пока (конец ноября 2018 г.) ответов на эти вопросы найти нельзя. Обещают, что Праксбайнд появится в начале 2019 г. – ко времени выхода этого номера «Атеротромбоза» из печати. Хорошо бы статья об идаруцизумабе содержала изложение опыта решения организационных вопросов в странах, где его использование одобрено давно. Но возможно, что в этих странах он просто есть там, где может потребоваться (редко, но срочно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахматова О.О. Специфические антидоты к новым пероральным антикоагулянтам. *Атеротромбоз*. 2016; 1: 81–94.
2. Затейщиков Д.А. Стратегия минимизации рисков кровотечений у больных с мерцательной аритмией, получающих комбинированную антитромботическую терапию после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 33–42.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд https://medi.ru/docplus/praxbind_15136.pdf

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

BAYER

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра

Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без использования инъекционных антикоагулянтов[1-3,5]

Благоприятный профиль эффективности в течение всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые 3 недели самого высокого риска рецидива[1-5]

Возможность снижения риска больших кровотечений в ~2 раза* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том числе у ослабленных пациентов[**,3]**

Единственный ПОАК с удобным однократным приемом[a] и возможностью выбора дозировки после 6 месяцев лечения[b] ТГВ/ТЭЛА[5-7]

или

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.
[a] После 21-го дня лечения. [b] После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.
* 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. ** Пациенты старше 75 лет, с массой тела <=50кг, КлКр <50 мл/мин.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/ 10/ 15/ 20 мг ривароксабана микронизированного, **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг), **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; **Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при 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 (КлКр15–29 мл/мин). – 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. 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). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой недостаточностью или 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 кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **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) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести 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. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях[A], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагии[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)[A], лихорадка[A], периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.
[A] наблюдались после больших ортопедических операций,
[B] регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.
Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN–PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012, 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010, 363:2499–2510. 3. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.K., Coleman C.I. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132: 420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.I., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 12 00. www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.10.2018.1257

Реклама