

Рычков А. Ю., Кузнецов В. А., Хорькова Н. Ю., Дюрягина Е. Л., Харац В. Е.

Филиал ФГБНУ «НИИ кардиологии» СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»,
625026, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

DOI: 10.18087/рнж.2015.6.2114

УДК 616.12-008.313.3-089

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЖЕЛУДОЧКОВАЯ АРИТМИЯ, СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Ссылка для цитирования: Рычков А. Ю., Кузнецов В. А., Хорькова Н. Ю., Дюрягина Е. Л., Харац В. Е.

Желудочковые аритмии и выживаемость у пациентов при сердечной ресинхронизирующей терапии в условиях реальной клинической практики. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (6):397-401

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Хроническая СН увеличивает риск развития внезапной кардиальной смерти (ВКС) от жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Важным методом лечения пациентов с ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). **Цель.** Изучить частоту желудочковых аритмий и выживаемость пациентов с ХСН и имплантированными системами, имеющими функцию кардиовертера-дефибриллятора (СРТ-Д и ИКД), в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных о диспансерном наблюдении 95 пациентов с ИКД и 104 пациентов с системами СРТ-Д. Анализировался период до 36 месяцев после имплантации. **Результаты.** Мотивированные срабатывания функции ИКД зарегистрированы у 33 (17%) пациентов (у 9 больных причина срабатывания – фибрилляция желудочков, у 24 – частая желудочковая тахикардия). Кумулятивная выживаемость до первого мотивированного срабатывания составила 88% за 12 месяцев, 78% за 24 месяца и 74% за 36 месяцев в группе пациентов с ИКД и 96, 90 и 86% соответственно с имплантированными СРТ-Д (Log rank $p=0,028$). За весь период наблюдения умер 31 пациент. Кумулятивная выживаемость была 99% за 12 месяцев, 90% за 24 месяца и 86% за 36 месяцев в группе пациентов с ИКД и 97, 81 и 78% соответственно с имплантированными СРТ-Д (Log rank $p=0,041$). Различий в частоте наступления комбинированной конечной точки в обеих группах не выявлено. Регрессионный анализ Кокса выявил взаимосвязь различия частот и ФК ХСН ($p=0,027$). **Заключение.** Частота желудочковых аритмий у пациентов с СРТ-Д системами меньше, чем в группе с ИКД. Выживаемость пациентов группы СРТ-Д хуже, чем в группе ИКД, что связано с большей тяжестью ХСН у таких пациентов в реальной клинической практике.

Rychkov A. Yu., Kuznetsov V. A., Khorkova N. Yu., Dyuryagina E. L., Kharats V. E.

Branch of the Federal State Budgetary Science Institution, “Research Institute of Cardiology” at the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, “Tyumen Cardiology Center”, Melnikaite 111, Tyumen 625026

VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND SURVIVAL OF PATIENTS AFTER CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN THE SETTING OF REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

KEYWORDS: VENTRICULAR ARRHYTHMIA, CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

For citation: Rychkov A. Yu., Kuznetsov V. A., Khorkova N. Yu., Dyuryagina E. L., Kharats V. E. Ventricular arrhythmias and survival of patients after cardiac resynchronization therapy in the setting of real-life clinical practice. Russian Heart Journal. 2015;14 (6):397-401

SUMMARY

Background. Chronic HF increases the risk for sudden cardiac death (SCD) from life-threatening ventricular tachyarrhythmia. An important method of treatment for CHF is cardiac resynchronization therapy (CRT). **Aim.** To study the rate of ventricular arrhythmias and survival of patients with CHF and implanted systems with a function of cardioverter defibrillator (CRT-D and ICD) in real-life clinical practice. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of data on outpatient management of 95 patients with ICD and 104 patients with CRT-D. Post-implantation periods up to 36 months were analyzed. **Results.** Appropriate ICD discharges were recorded in 33 (17%) patients (reasons for discharge were ventricular fibrillation in 9 patients and frequent ventricular tachycardia in 24 patients). Cumulative survival to the first appropriate discharge was 88% for 12 months, 78% for 24 months, and 74% for 36 months in the ICD group and 96, 90, and 86%, respectively, in the implantable CRT-D group (log-rank $p=0.028$). 31 patients died for the entire period of observation. Cumulative survival was 99% for 12 months, 90% for 24 months, and 86% for 36 months in the ICD group and 97, 81, 78%, respectively, in the implantable CRT-D group (log-rank $p=0.041$). There were no differences in the incidence of composite endpoint in these groups. Cox regression analysis revealed interrelations of differences in frequencies and CHF FC ($p=0.027$). **Conclusion.** The frequency of ventricular arrhythmias is lower in patients with CRT-D than in patients with ICD. Survival of patients with CRT-D was lower than in the ICD group due to more severe CHF in real-life clinical practice.

Хроническая СН существенно увеличивает риск развития внезапной кардиальной смерти (ВКС) от жизнеугрожающих желудочковых тахикардий: желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) [1, 2]. В настоящее время сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является важным методом лечения пациентов с ХСН, имеющих соответствующие показания. Обобщенный анализ показывает достоверное улучшение качества жизни, уменьшение смертности и частоты госпитализаций на фоне проведения СРТ [3–5]. Результаты исследования MADIT-CRT продемонстрировали меньшую частоту желудочковых аритмий при эффективной СРТ у пациентов с системами, имеющими функцию кардиовертера-дефибриллятора (СРТ-Д), чем у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) [6, 7], что позволяет говорить о возможном антиаритмическом действии СРТ [8].

Цель работы: изучить частоту желудочковых аритмий (ЖТ и ФЖ) по данным о мотивированных срабатываниях функции кардиовертера-дефибриллятора и выживаемость у пациентов с ХСН и имплантированными системами СРТ-Д и ИКД в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

С целью первичной и вторичной профилактики ВКС ИКД и СРТ-Д в клинике Филиала НИИ кардиологии Тюменского кардиологического центра с 2002 по 2013 г. были имплантированы 199 пациентам (25 женщин и 174 мужчины). Возраст пациентов на момент имплантации составил 56 ± 11 лет. Основные клинические характеристики пациентов по типам устройств приведены в таблице 1.

Проведен ретроспективный анализ данных, полученных в ходе диспансерного наблюдения пациентов.

Каждые 6 месяцев в период до трех лет оценивались зарегистрированные имплантированными устройствами события. Причина срабатывания определялась по эндограмме из памяти прибора. Мотивированным срабатыванием считали шоки и эпизоды антитахикардической стимуляции, возникающие на фоне зарегистрированной ФЖ, определяемой, как нерегулярный ритм с частотой более 200 в минуту, или ЖТ, определяемой, как правильный ритм с деформацией желудочкового комплекса и частотой 180–250 ударов в минуту.

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ Statistica, версия 7.0 для Windows. Показатели представлены в виде средней арифметической величины \pm стандартное отклонение. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Соответствие бинарных данных оценивалось по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Данные о выживаемости, а также выживаемости до конечной точки первое мотивированное срабатывание и комбинированной точки смерть или срабатывание оценивались методом кривых Каплана–Майера и сравнивались по критерию Log rank. Для оценки влияния различий по возрасту, этиологии кардиомиопатии, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, типу профилактики ВКС на различия частот в группах с разным типом устройств применялся регрессионный анализ Кокса. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

В течение первых трех лет наблюдения мотивированные срабатывания функции ИКД зарегистрированы у 33 (17%) пациентов. Первое срабатывание в виде антитахикардической стимуляции зарегистрировано

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах с имплантированными ИКД и СРТ-Д

Показатель	Группа ИКД (n=95)		Группа СРТ-Д (n=104)		Достоверность различий
	абс.	%	абс.	%	
Мужчины, число больных	83	87,4%	91	87,5%	p=0,8523
Женщины, число больных	12	12,6%	13	12,5%	
Возраст (лет)	58 \pm 11		55 \pm 11		p=0,036
ИБС	82	86%	69	66%	p=0,018
Неишемическая кардиомиопатия	13	14%	35	34%	
ФК по NYHA					p=0,067
I	12	13%	4	4%	
II	64	67%	73	70%	
III	19	20%	27	26%	
Средняя ФВ ЛЖ (%)	35 \pm 9		31 \pm 7		p=0,004
ФВ ЛЖ >30%	66	70%	61	57%	p=0,1502
ФВ ЛЖ \leq 30%	29	30%	43	43%	
Первичная профилактика ВКС	68	72%	100	96%	p<0,001
Вторичная профилактика ВКС	27	28%	4	4%	

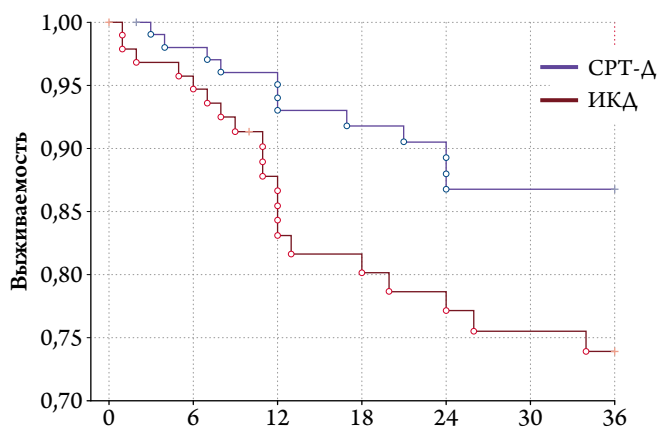


Рисунок 1. Выживаемость до первого мотивированного срабатывания в группах ИКД (n=95) и CRT-D (n=104) систем (Log rank p=0,028)

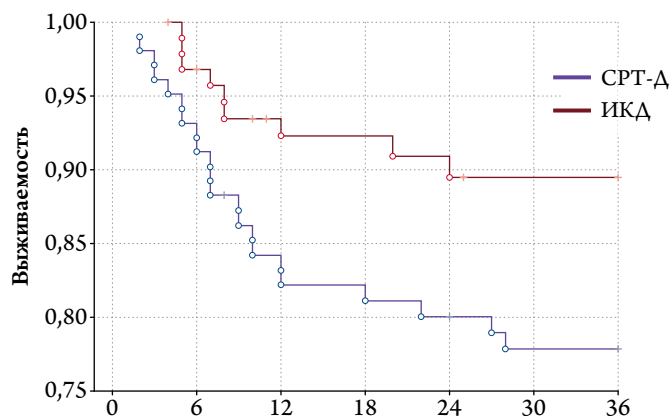


Рисунок 2. Выживаемость в группах ИКД и CRT-D систем (Log rank p = 0,041)

у 9 пациентов, из них у двух в последующем наблюдались мотивированные шоки. В остальных 24 случаях шок был первым срабатыванием. По данным регистрации эндограммы имплантируемыми устройствами причиной явилась ФЖ у 9 и частая ЖТ у 24 пациентов.

При анализе выживаемости без мотивированных срабатываний функции кардиовертера-дефибрилятора в зависимости от типа устройства – ИКД или CRT-D в обеих группах отмечалась достаточно высокая частота регистрации желудочковых аритмий. В группе ИКД у 23 из 95 (24%) пациентов, в группе CRT-D у 16 из 104 (15%) пациентов (p=0,1652).

Кумулятивная выживаемость без возникновения конечной точки первое мотивированное срабатывание (рис. 1) составила 88% за 12 месяцев, 78% за 24 месяца и 74% за 36 месяцев в группе пациентов с ИКД и 96, 90 и 86% соответственно с имплантированными CRT-D (Log rank p=0,028). Регрессионный анализ Кокса не выявил влияния на различие частот достижения конечной точки клинико-демографических факторов, представленных в таблице 1, в том числе типа профилактики ВКС.

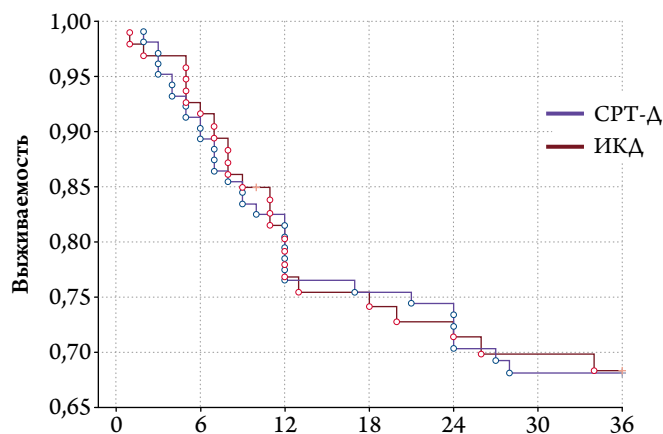


Рисунок 3. Выживаемость до комбинированной конечной точки первого мотивированного срабатывания или смерти в группах ИКД и CRT-D систем (Log rankp=0,948)

За весь период наблюдения умер 31 пациент. В группе CRT-D отмечена более высокая частота летальных исходов – 27%, в сравнении с группой ИКД – 10% (p=0,003). Кумулятивная выживаемость (рис. 2) составила 99% за 12 месяцев, 90% за 24 месяца и 86% за 36 месяцев в группе пациентов с ИКД и 97, 81 и 78% соответственно с имплантированными CRT-D (Log rank p=0,041). Регрессионный анализ Кокса выявил взаимосвязь различия частот и ФК ХСН (p=0,027).

Различий в частоте наступления комбинированной конечной точки смерть или срабатывание в группах с имплантированными системами ИКД и CRT-D не выявлено (рис. 3).

Обсуждение

Трудность интерпретации полученных результатов определяется присутствием некоторых клинико-демографических отличий в группах пациентов, которые неизбежны при анализе результатов реальной клинической практики, а не специально спланированного клинического исследования. Однако это позволяет провести анализ взаимосвязи этих различий, обусловленных отсутствием рандомизации, с частотами регистрации конечных точек. Не было отличий в группах по полу, тяжести ХСН по ФК ХСН по NYHA (табл. 1). Пациенты группы ИКД были старше, у них наблюдалась более высокая ФВ ЛЖ, чем в группе CRT-D, хотя доли больных особенно высокого риска, с ФВ ЛЖ ≤30%, существенно не различались. В группе ИКД было больше пациентов, которым системы имплантировались с целью вторичной профилактики ВКС. Необходимо также отметить, что в практике нередки отступления от строгих показаний для применения метода лечения, обусловленные клиническими особенностями пациента. А сами показания меняются с течением времени [3–5].

Результаты исследования MADIT-CRT показали, что СРТ при адекватном ответе пациента снижает риск желудочковых аритмий и комбинированной точки ЖТ/ФЖ и смерть [6], хотя исходная диссинхрония не является предиктором желудочковых аритмий [7]. Возможными механизмами подавления ЖТ/ФЖ при СРТ являются как снижение электрической нестабильности вследствие уменьшения электрической и механической диссинхронии, так и такие факторы, как улучшение сократительной способности миокарда и подавление аритмий, провоцируемых паузами [8]. Наибольшее снижение риска аритмий отмечается при нормализации ФВ ЛЖ на фоне СРТ [9]. По данным нашей клиники, анализ выживаемости без достижения конечной точки первое мотивированное срабатывание функции кардиовертера-дефибрилятора также позволяет полагать, что ЖТ и ФЖ чаще возникали в группе больных с имплантированным ИКД, чем в группе пациентов с имплантированными системами СРТ-Д.

Регрессионный анализ Кокса не выявил влияния различий в возрасте, диагнозе, ФК ХСН, ФВ ЛЖ на частоту регистрации конечной точки. Несмотря на регистрацию устойчивых желудочковых аритмий в анамнезе в группе вторичной профилактики ВКС, этот фактор также не оказал существенного влияния на частоты регистрации ЖТ и ФЖ после имплантации устройств. В субанализе исследования MADIT-CRT не только тип устройства, но также пол и этиология поражения миокарда достоверно влияли на риск возникновения ЖТ/ФЖ и смерти [10]. Отсутствие влияния этих факторов в нашем анализе

может быть обусловлено малым числом и иным составом пациентов.

СРТ улучшает выживаемость у пациентов с ХСН [3–5], что подтверждается и в реальных клинических условиях [11]. При сравнении с пациентами, которым были имплантированы ИКД, не только в исследовании MADIT-CRT [6, 7], но и в масштабных когортных исследованиях [12] продемонстрирована меньшая частота наступления летального исхода у пациентов с СРТ-Д системами. Данные нашего исследования показали, что выживаемость пациентов с системами СРТ-Д была меньше, чем с ИКД. Большинство летальных исходов наступило вследствие декомпенсации ХСН. Регрессионный анализ Кокса не выявил влияния различий в возрасте, диагнозе, ФВ ЛЖ, характере профилактики ВКС на выживаемость наших больных. Однако несмотря на отсутствие достоверности в различиях исходного ФК ХСН, именно этот фактор был тесно взаимосвязан с выживаемостью. В свою очередь, ее снижение, обусловленное более тяжелым клиническим течением ХСН у этих пациентов, нивелировало различия при анализе комбинированной конечной точки первого мотивированного срабатывания или смерти в группах ИКД и СРТ-Д.

Таким образом, по данным диспансерного наблюдения длительностью до трех лет частота желудочковых аритмий у пациентов с имплантированными устройствами СРТ-Д меньше, чем в группе пациентов с ИКД. Выживаемость пациентов группы СРТ-Д ниже, чем в группе ИКД, что связано с большей тяжестью ХСН у таких пациентов в реальной клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353 (9169):2001–7.
2. Сапельников О.В., Альтыпов Р.С., Гришин И.Р., Мареев Ю.В., Саидова М.А., Акнурин Р.С. Антитахикардические и ресинхронизирующие устройства в лечении сердечной недостаточности и профилактике внезапной смерти. *Кардиология*. 2011;51 (9):60–7.
3. Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. – М.: Абис, 2007. – 128с.
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14 (7):379–472.
5. Ревившвили А.Ш., Ардашев А.В., Бойцов С.А., Бокерия О.Л., Голухова Е.З., Давтян К.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 3-е издание. – М.: МАКС Пресс, 2013. – 596 с.
6. Barshehet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 14;57 (24):2416–23.
7. Kutyla V, Pouleur AC, Knappe D, Al-Ahmad A, Gibinski M, Wang PJ et al. Dyssynchrony and the risk of ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6 (4):432–44.
8. Cleland JG, Pellicori P, Dicken B. Why does CRT reduce the risk of arrhythmias? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6 (4):445–7.
9. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, Kutyla V, Ruwald AC, Sherazi S et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2014 Dec 23;130 (25):2278–86.
10. Tompkins CM, Kutyla V, Arshad A, McNitt S, Polonsky B, Wang PJ et al. Sex differences in device therapies for ventricular arrhythmias or death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Aug;26 (8):862–71.
11. Кузнецов В.А., Чуркевич Т.О., Колунин Г.В., Харац В.Е., Павлов А.В., Криночкин Д.В. и др. Отдаленные результаты влияния сердечной ресинхронизирующей терапии на выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11 (4):203–5.
12. Masoudi FA, Mi X, Curtis LH, Peterson PN, Curtis JP, Fonarow GC et al. Comparative effectiveness of cardiac resynchronization therapy with an implantable cardioverter-defibrillator versus defibrillator therapy alone: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014 May 6;160 (9):603–11.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 15/05/2015



Снижает риск смерти¹

Защищает Ваших пациентов с ОКС

Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в добавление к стандартной антитромботической терапии^a снижает смертность у пациентов с ОКС и повышенным уровнем кардиоспецифических биомаркеров¹

- ◆ На 45% снижает риск смерти от ССЗ¹
- ◆ На 20% снижает риск СС смерти / ИМ / инсульта¹
- ◆ На 35% снижает риск тромбоза стента^{5,b}
- ◆ Не увеличивает частоту фатальных кровотечений, в т.ч. фатальных внутричерепных¹



РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИМnST: ESC, 2012²; МЗ РФ, 2014^{3,4}

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

Ксарелто® 2,5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

(Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению.)

Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тикалопидином/клопидогрелем или тикалопидином.

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, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется к применению у данной категории пациентов; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; 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 перехода с или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; 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 острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они имеют повышенный риск кровотечения; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP2A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с

другими лекарственными препаратами»); – Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** В связи с фармакологическим механизмом действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрываться или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постеморальной анемии. Риск кровотечения может быть повышенным в таких группах пациентов, как, например, пациенты с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или принимающих сопутствующие лекарственные препараты, оказывающие влияние на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая смертельные исходы) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности 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, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боли в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из послеоперационной раны), ушиб, выделение секрета из раны, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови), носовое кровотечение, кровоизлияние, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 25.08.2014. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. А/О «Байер», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 12 02. www.bayerpharma.ru

Литература: 1. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation (with or without prior stroke or TIA): insights from the ATLAS ACS 2 TIMI 51 trial. P5518, ESC CONGRESS 2014. 2. Steg et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012; 33 (20):2569-2619). 3. Российские рекомендации Министерства здравоохранения (МЗ), «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИМnST». Кардиологический вестник, №4, с. 9–60. Москва, 2014. 4. Российские клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика». CardioSomatika, Приложение №1, С5–40, Москва, 2014. 5. Gibson CM. «Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51». J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 23;62(4):286-90.

ОКС – острый коронарный синдром; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СС – сердечно-сосудистый; ИМ – инфаркт миокарда; ESC – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology); ИМnST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.

^a Ацетилсалициловая кислота (АСК) в виде монотерапии или АСК в комбинации с клопидогрелем или тикалопидином.

^b Тромбозы стента, подтвержденные или вероятные (согласно определению ARC – Academic Research Consortium).