

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Вопрос. Можно ли пациенту с ОКС с подъемом сегмента ST, получившим на этапе скорой медицинской помощи 300 мг клопидогрела, дать Брилинту в нагрузочной дозе перед ЧКВ?

Ответ. Такое назначение не только возможно, но и представляется оптимальным. Результаты фармакокинетических исследований (DISPERSE-2) показывают, что при переходе с клопидогрела на тикагрелор (Брилинта®) происходит дальнейшее подавление функции тромбоцитов (в том числе у пациентов, хорошо отвечающих на клопидогрел по данным агрегометрии). Дизайн исследования PLATO, в котором сравнивалась эффективность тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС, позволял назначать нагрузочную дозу тикагрелора в случае предшествующего приема клопидогрела (рандомизация осуществлялась в течение 24 часов после начала симптомов ОКС, поэтому многие пациенты уже могли принять клопидогрел, в том числе в нагрузочной дозе). В группе тикагрелора 46% пациентов получили клопидогрел до назначения основного препарата. У этих больных сохранялись клиническое преимущество тикагрелора перед клопидогрелом, отмеченное в исследовании в целом.

Вопрос. Можно ли использовать тикагрелор на этапе скорой медицинской помощи? Ведь в исследовании PLATO его назначали только в стационаре?

Ответ. В действующих рекомендациях по лечению ОКС указано, что тикагрелор (или клопидогрел) следует принимать как можно быстрее (в том числе если планирует-

ся ЧКВ, надо это сделать как можно раньше до процедуры). Однако догоспитальное начало применения тикагрелора пока не изучено. К рискам подобного подхода можно отнести ошибочную диагностику ОКС, применение тикагрелора у неподходящих больных, а также нередкое отсутствие преемственности в лечении со стационаром. В этой ситуации представляется, что до появления новых фактов на догоспитальном этапе разумно ограничиться использованием клопидогрела, а в стационаре переходить на тикагрелор, что соответствует подходу, практиковавшемуся в исследовании PLATO.

В настоящее время стартовало исследование ATLANTIC, сравнивающее догоспитальное и госпитальное назначение тикагрелора у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым планируется проведение первичного ЧКВ.

Вопрос. У пациентки с Лейденской мутацией (фV) в анамнезе замершая беременность, пациентка получает курантил. Какова тактика при наступлении беременности, на какой срок назначать антикоагулянты?

Ответ. Данные о взаимосвязи между носительством Лейденской мутации и невынашиванием беременности носят достаточно противоречивый характер, поэтому в настоящее время нет рекомендаций о необходимости скрининга пациенток на носительство полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, даже в случае повторных выкидышей. Однако ряд авторов указывает на такую взаимосвязь, есть небольшие работы, посвященные эффективности различных режимов

антитромботической терапии для профилактики невынашивания беременности. Предлагается использовать профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ), в ряде исследований – в комбинации с АСК в низких дозах. Есть мнение, что начинать терапию гепарином следует как можно раньше, поскольку он может благоприятно влиять на процесс имплантации, улучшая функционирование трофобласта. Важно подчеркнуть, что эффективность такой терапии не имеет достаточной доказательной базы и, следовательно, этот способ лечения не рекомендован в настоящее время врачебными ассоциациями.

Единственным видом тромбофилии, требующим выявления при привычном невынашивании беременности на ранних сроках (3 выкидыша и более) или потере плода на поздних сроках – антифосфолипидный синдром. В случае его подтверждения у пациенток рекомендовано начать терапию НМГ в профилактической дозе или НФГ в низкой/профилактической дозе в комбинации с АСК в низкой дозе сразу при подтверждении беременности.

Вопрос. Пациентка получает варфарин после протезирования сердечного клапана. Какова тактика при наступлении беременности?

Ответ. Во время беременности в зависимости от типа протеза, его позиции, дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений и предпочтений больной предлагают выбрать один из трех подходов к использованию антикоагулянтов. Первый (сбалансированный) подход предполагает переход на подкожное введение лечебной дозы нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного (НМГ) гепарина вплоть до 13-й недели беременности, применение варфарина в последующем и возобновление введения препаратов гепарина незадолго перед родами. При этом устраняется риск возникновения кумариновой эмбриопатии в наиболее уязви-

мый период, но сохраняется небольшой риск возникновения врожденной патологии центральной нервной системы. Второй подход подразумевает отказ от использования варфарина и применение лечебных доз НФГ или НМГ на протяжении всей беременности. Этот подход наиболее безопасен для плода, но не исчезают опасения, что он уступает варфарину по эффективности в предотвращении тромбоза протеза клапана. Третий подход предполагает использование варфарина на протяжении всей беременности с переходом на препараты гепарина непосредственно перед родами. Этот подход наиболее безопасен для матери, но сопряжен с максимальным риском нарушений развития плода. Поэтому его рекомендуют обсуждать только при очень высоком риске тромбоэмболических осложнений (протезы старых конструкций в митральной позиции, тромбоэмболические осложнения в анамнезе) или если беременная однозначно отдает предпочтение собственной безопасности. Кроме того, известно, что риск возникновения эмбриопатии при использовании низких доз антагонистов витамина К [АВК] (варфарин менее 5 мг, аценокумарол менее 2 мг) сравнительно невысок и составляет менее 3%.

При использовании НФГ и НМГ необходимо особенно тщательно следовать методике их дозирования. Так, введение НФГ должно обеспечивать увеличение АЧТВ как минимум в 2 раза выше верхней границы нормы (или средних нормальных значений у здоровых лиц для конкретной лаборатории) или поддерживать уровень анти-Ха активности в крови 0,35–0,70 ЕД/мл. При подкожном введении НФГ эти показатели следует измерять в середине интервала между двумя инъекциями (при двукратном введении – через 6 часов после инъекции).

НМГ должен вводиться дважды в сутки в дозе, подобранной по массе тела и скорректированной по анти-Ха активности в крови, которая через 4–6 часов после инъекции должна составлять 0,8–1,2 ЕД/мл. Рекомендуется опре-

делять анти-Ха активность еженедельно, т. к. по ходу беременности требуется постепенное наращивание дозы НМГ.

Независимо от выбранной стратегии степень антикоагуляции должна контролироваться очень строго (МНО следует измерять еженедельно). Рекомендовано интенсивное обучение этих пациентов и самоконтроль МНО у пациентов, которые могут его осуществлять. Целевой уровень МНО зависит от позиции клапанного протеза и соответствует текущим рекомендациям.

АВК должны быть замещены на НФГ или НМГ с 36-й недели. Подкожные инъекции НФГ или НМГ должны быть заменены на внутривенную инфузию НФГ как минимум за 36 часов до индукции родов или проведения кесарева сечения. НФГ должен быть прекращен за 4–6 часов до плановых (индуцированных) родов и возобновлен через 4–6 часов после родов в случае отсутствия геморрагических осложнений. В случае экстренных спонтанных (неиндуцированных) родов у женщин на фоне антикоагулянтной терапии риск геморрагических осложнений крайне высок. В случае экстренных родов на фоне терапии НФГ или НМГ необходимо введение протамина сульфата (который лишь частично нивелирует эффект НМГ). В случае экстренных родов на фоне приема матерью АВК предпочтительной тактикой родоразрешения является кесарево сечение с целью снизить риск внутричерепных кровоизлияний у плода. Перед вмешательством следует ввести матери свежемороженную плазму для снижения уровня МНО ≤ 2 . Также может быть использован пероральный витамин K_1 (0,5–1 мг), однако ожидать снижения МНО можно будет лишь через 4–6 часов. В случае, если мать получала АВК в момент родов, плоду следует ввести свежемороженную плазму и витамин K_1 (плод может находиться в состоянии гипокоагуляции до 8–10 дней после отмены АВК).

Вопрос. Каков режим антитромботической терапии во время и после выполнения

радиочастотной абляции по поводу мерцательной аритмии?

Ответ. До РЧА следует исключить наличие тромба в левом предсердии. Если антикоагулянтная терапия не проводится, ее следует назначить в течение 48 часов после визуализации левого предсердия.

Наиболее безопасной тактикой является выполнение РЧА на фоне продолжения терапии варфарином с поддержанием МНО в нижней части целевого диапазона (2–2,5). Это позволяет снизить риск перипроцедуральных инсультов, включая немые инфаркты мозга. Перевод на гепарин на время процедуры сопряжен с повышением риска геморрагических осложнений. Данные о возможности проведения РЧА на фоне терапии новыми пероральными антикоагулянтами (дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном) ограничены.

После РЧА терапия антикоагулянтами должна быть продолжена минимум в течение 3 месяцев. Необходимость дальнейшей терапии варфарином независимо от успеха абляции определяется суммарным риском тромбоэмболических осложнений, вычисленных по шкале CHA_2DS_2-VASc : если сумма баллов ≥ 2 , пациенту показана длительная терапия пероральными антикоагулянтами. Необходимость продолжения антикоагулянтной терапии связана с относительно высокой частотой рецидивов мерцательной аритмии после РЧА и, соответственно, сохраняющимся риском тромбоэмболических осложнений.

Вопрос. Каков алгоритм действий при кровотечении на фоне терапии дабигатраном?

Ответ. К сожалению, специфического антитода к дабигатрану в настоящее время не существует, ведутся разработки нейтрализующих препарат антител. Независимо от тяжести и локализации кровотечения прием дабигатрана следует приостановить, необходимо идентифицировать источник кровотечения, должны быть выполнены возможные местные манипуляции

для прекращения кровотечения. В случае передозировки препарата целесообразен прием активированного угля.

А. Легкое кровотечение

Пропустить прием 1–2 доз, чаще всего этого оказывается достаточно.

Б. Умеренно-тяжелое кровотечение

(уменьшение уровня гемоглобина на 20 г/л и более / переливание двух и более единиц эритроцитарной массы / кровотечение, затрагивающее критические области: внутриглазное, внутричерепное, внутриспинальное, внутримышечное с синдромом сдавления, забрюшинное, внутрисуставное, перикардальное).

Следует отменить прием сопутствующих антитромбоцитарных препаратов. В случае необходимости возможно возмещение объема жидкости, а также трансфузия компонентов крови: эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы. Необходимо верифицировать время приема последней дозы дабигатрана: если оно не превышает 4 часов, следует назначить активированный уголь. Необходимо измерить уровень креатинина плазмы и рассчитать клиренс креатинина, поскольку нарушение почечной функции может привести к пролонгированию действия дабигатрана (в норме его период полужизни составляет 12 часов). Необходимо определить степень антикоагуляции: это можно сделать с помощью такого показателя, как «протромбиновое время разбавленной плазмы» на приборе NemoClot; при его отсутствии отчасти можно ориентироваться на АЧТВ.

В случае продолжающегося кровотечения могут быть использованы неспецифические прокоагулянтные препараты (концентрат комплекса протромбина¹, рекомбинантный активированный фактор VII²), хотя доказательная база эффективности такой терапии у людей крайне ограничена. Препаратом первой линии является концентрат комплекса протромбина (РСС) 40 МЕ/кг; если кровотечение продол-

жается, ввести комплексный концентрат комплекса протромбина, содержащий витамин К-зависимые факторы II, IX, X и протеин С, а также активированный фактор VII (FEIBA) в дозе 50 МЕ/кг; далее следует вводить рекомбинантный активированный VII фактор в дозе 90 мкг/кг. Оценить эффект введения прокоагулянта следует минимум через 30 минут, прежде чем начать введение следующего. Важно помнить, что введение прокоагулянтов связано с повышением риска тромбозов.

В. Угрожающее жизни кровотечение (внутричерепное кровотечение/ снижение уровня гемоглобина на 50 г/л и более / переливание 4 и более доз эритроцитарной массы / гипотония, требующая инотропной поддержки / необходимость в хирургическом вмешательстве).

Такая клиническая ситуация предполагает проведение всех перечисленных выше неспецифических мероприятий, а также назначение прокоагулянтов: ввести FEIBA, при его отсутствии – другой РСС или рекомбинантный VII фактор.

При тяжелом и угрожающем жизни кровотечении дабигатран может быть также удален путем гемофильтрации с использованием угольных фильтров. Эта методика может использоваться в случае непрекращающегося кровотечения, гемодинамической нестабильности; особенно целесообразно ее выполнение при высокой концентрации дабигатрана или при удлинении периода полужизни препарата из-за почечной недостаточности. За четырехчасовую процедуру можно удалить до 65% препарата. Также может быть выполнен гемодиализ (в течение 6–8 часов, без использования гепарина, по протоколу «интоксикация»). При этом каждые 3 часа следует оценивать уровень антикоагуляции.

Вопрос. Как объяснить отсутствие преимуществ тикагрелора перед клопидогрелом у больных, включенных в исследование PLATO в США?

¹ В РФ в настоящее время доступны препараты Протромплекс 600, Фейба.

² В РФ в настоящее время доступен препарат Новосэвен.

Ответ. После получения результатов анализа подгрупп исследования PLATO, продемонстрировавшего недостоверную тенденцию к большей эффективности клопидогрела в Североамериканском регионе, было проведено специальное исследование для выявления причин этого феномена (при этом данные по Канаде анализировались с данными по остальным регионам, учитывая в отдельную подгруппу пациентов из США).

Проверка качества проведения исследования показала отсутствие различий между центрами в США и остальном мире, в первую очередь этот анализ основывался на количестве вопросов и замечаний по пациенту (в среднем 68 и 51 соответственно). При аудите не было выявлено ошибок в регистрации неблагоприятных событий. Образцы для фармакокинетического исследования, собранные в центрах США, содержали тикагрелор с такой же частотой, что и остальные пробы, и это исключало ошибки при упаковке препарата. Одышка чаще фиксировалась в группе тикагрелора как в США (22% против 10%), так и во всем остальном мире (14% против 8%).

В соответствии с дизайном исследования PLATO все пациенты должны были получать АСК 75–100 мг в сутки (с нагрузочной дозой от 160 до 500 мг; в случае, если ранее пациенты АСК не принимали). После проведения ЧКВ рекомендовалось использование дозы АСК 325 мг в течение ≤ 6 месяцев. Дозу АСК определял врач-исследователь, она фиксировалась на каждом визите. Поскольку предварительный анализ показал, что используемые дозы АСК значительно разнились между пациентами из США и «остальным миром», режимы дозирования АСК были оценены в рамках модели Кокса.

Наиболее часто высокая доза АСК (более 300 мг) назначалась в момент рандомизации с последующим ее снижением. Начиная со 2 суток значительно большая часть американских пациентов получала высокую дозу АСК в сравнении с пациентами, проживающими в

других регионах (61% vs. 4%). Анализ медиан поддерживающих доз АСК показал, что они на 80–100% определяют региональные особенности терапии тикагрелором/клопидогрелом. Низкая доза АСК в обоих регионах (США / не США) ассоциируется с более низкой частотой неблагоприятных событий на фоне приема тикагрелора. Суммирование этих результатов для всей когорты показало, что при поддерживающей дозе АСК ≥ 300 мг имеет преимущества клопидогрел (ОР 1,45; 95% ДИ 1,01–2,09), при дозе АСК ≤ 100 мг преимущество имеет тикагрелор (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86); взаимодействие дозы АСК и эффекта проводимой терапии высокодостоверно, $p = 0,00006$.

Важно, что расчетная вероятность случайного выявления ложноположительного взаимодействия лечения с одним из тестируемых факторов (включая дозу АСК) оказалась достаточно высокой – 79%. Таким образом, статистический анализ продемонстрировал как возможность случайного получения соответствующих данных, так и возможную роль дозы АСК в региональных особенностях терапии тикагрелором/клопидогрелом.

Существенным ограничением данного исследования является относительно малый размер когорты пациентов из США ($n = 1413$), высокую дозу АСК также суммарно получало небольшое количество пациентов ($n = 958$).

Основным остается вопрос о биологическом механизме возможного неблагоприятного взаимодействия тикагрелора и высоких доз АСК. В качестве одной из гипотез рассматривается подавление синтеза простагличина при приеме АСК в дозах более 80 мг. Известно, что простагличин снижает активность тромбоцитов и *in vivo* может выступать в качестве синергиста блокаторов рецепторов $P2Y_{12}$. Возможно, в присутствии сильных блокаторов рецепторов $P2Y_{12}$ (тикагрелор «сильнее» клопидогрела) спектр эффектов высоких доз АСК смещается в сторону протромботических.

Вопрос. Можно ли назначать тикагре-
лор одновременно с тромболитиками пациен-
там с инфарктом миокарда?

Ответ. В настоящее время такая комби-
нация не рекомендована кардиологически-
ми сообществами в связи с недостаточной
изученностью вопроса. В исследование PLATO
включались пациенты с ОКС с подъемом сег-
мента ST, которым планируется проведение
первичного чрескожного коронарного вме-
шательства; использование тромболитика в
предшествующие 24 часа являлось критерием
исключения.

Вопрос. Как правильно перевести паци-
ента с фибрилляцией предсердий, получающего
варфарин с целью профилактики кардиоэмбо-
лического инсульта, на ривароксабан?

Ответ. При переходе с варфарина на ри-
вароксабан следует отменить варфарин и про-
должать измерять МНО. При значении МНО
менее 2,5 немедленно (или лучше на следую-
щий день) следует начать лечение риварок-
сабаном в дозе, соответствующей функции
почек. Для этого у больного необходимо рас-
считать клиренс креатина. Это связано с тем,
что примерно 1/3 ривароксабана выводится
почками. При нормальном клиренсе креати-
нина доза ривароксабана составляет 20 мг
однократно в сутки. При снижении клиренса
креатинина до 30–49 мл/мин рекомендуемая
суточная доза ривароксабана снижается до 15
мг. С особой осторожностью рекомендуют
использовать ривароксабан при одновременном
приеме препаратов, повышающих его кон-
центрацию в крови. Согласно рекомендации
производителя при величине клиренса 15–29
мл/мин суточная доза также составляет 15
мг, а при клиренсе креатинина менее 15 мл/
мин ривароксабан противопоказан. Следует

иметь в виду, что при клиренсе менее 30 мл/
мин концентрация препарата в плазме возраст-
ает в 1,6 раза. Кроме того, подобный клиренс
креатинина был критерием исключения в ис-
следовании ROCKET-AF, ставшего основой для
одобрения использования ривароксабана при
фибрилляции предсердий. Поэтому европей-
ские и отечественные клинические рекомен-
дации по лечению фибрилляции предсердий
запрещают применение ривароксабана в слу-
чаях, когда клиренс креатинина не достигает
30 мл/мин.

Вопрос. Какие лабораторные показате-
ли необходимо контролировать при лечении
ривароксабаном?

Ответ. Ривароксабан в отличие от анта-
гонистов витамина К не требует специального
лабораторного контроля в процессе лечения.
Однако в особых случаях (острое кровоте-
чение, необходимость urgentной большой опе-
рации и т. п.) для оценки антикоагулянтного
эффекта могут быть использованы два теста:
протромбиновое время (с реактивами типа Не-
опластин), а также анти-Ха фактор активность
с помощью хромогенных субстратов. Произво-
дитель ривароксабана отмечает, что, используя
контрольные плазмы и калибратор риварок-
сабана с помощью измерения анти-Ха фактор
активности, можно определить плазменное со-
держание ривароксабана в диапазоне от 20 до
660 нг/мл. Калибраторы и контрольные плазмы
выпускаются фирмами Technoclone и Nyphen
Biomed. Производитель ривароксабана сооб-
щает, что при назначении препарата удлиня-
ется протромбиновое время, причем степень
увеличения показателя зависит от величины
принимаемой дозы, времени, прошедшего с
момента последнего приема препарата, и функ-
ции почек.



Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения

БЕЗОПАСНОСТЬ

- Значительно ниже частота внутричерепных и фатальных кровотечений по сравнению с варфарином²
- Общая частота кровотечений сопоставима с таковой при приеме варфарина¹
- Изучен у разных групп пациентов, более 75 000 пациентов в программах клинических исследований

ПРОСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Фиксированная доза
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайтах: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения). Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Беременность и период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина < 50-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30-15 мл/мин), поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения. У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром), поскольку концентрация ривароксабана в плазме при одновременном приеме с этими препаратами может повышаться до клинически значимого уровня, что увеличивает риск развития кровотечений. Пациенты с тяжелой почечной 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 кровотечений. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Ксарелто® 15 и 20 мг следует применять во время еды. Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50-30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день. Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Часто отмечаются: дисемия (включая соответствующие лабораторные параметры), тахикардия, кровоизлияние в глаз желудочно-кишечное кровотечение (включая кровооточивость десен и ректальные кровотечения), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечения из ран), избыточная гематома при ушибе, повышение активности трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кратковременный обморок, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг у пациентов с умеренным нарушением функции почек) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 25.01.2012. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891. 2. Data on file. Bayer Pharma AG, Berlin, Germany.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202

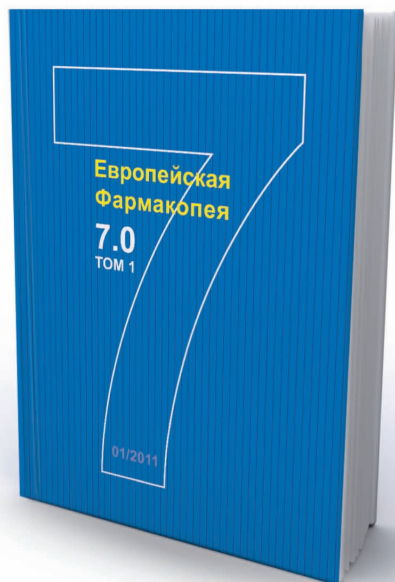
www.bayerhealthcare.ru



Bayer HealthCare

ВПЕРВЫЕ

официальный перевод
**Европейской
Фармакопеи**
на русский язык



Европейская Фармакопея –
официальный государственный
стандарт качества лекарственных
средств для
37 стран-участников
и **22 стран-наблюдателей.**

Названия статей



РУССКИЙ



АНГЛИЙСКИЙ

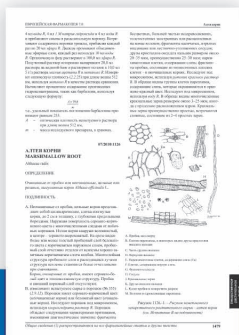


ЛАТЫНЬ

- Содержит стандарты качества на ЛС мирового уровня
- Описывает современные методы контроля качества ЛС
- Включает современные концепции оценки качества ЛС и обеспечения качества проведения испытаний

Содержит:

общие разделы | общие фармакопейные статьи | частные фармакопейные статьи



По вопросам приобретения обращайтесь
в Издательство «Ремедиум»
Тел.: 7 (495) 780-34-25
www.remedium.ru