



#### Комаров А. Л.

«Институт клинической кардиологии им. А.  $\Lambda$ . Мясникова»  $\Phi\Gamma$ БУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Выбор лечебной тактики при тромбоэмболии легочной артерии средневысокого риска и хронической болезни почек

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, антикоагулянтное лечение, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Комаров А.Л. Выбор лечебной тактики при тромбоэмболии легочной артерии средневысокого риска и хронической болезни почек. Кардиология. 2019;59(2):88–96.

#### **РЕЗЮМЕ**

Представлен клинический разбор пожилого больного с тромбоэмболией легочной артерии средневысокого риска и хронической болезнью почек. Даны рекомендации по современным принципам диагностики, выбора лечебной тактики у больных с данной патологией. Большое внимание уделено вопросам безопасности антикоагулянтного лечения.

#### Komarov A. L.

Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov of National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

# THE CHOICE OF TREATMENT TACTICS FOR THROMBOEMBOLISM OF THE PULMONARY ARTERY OF MEDIUM-HIGH RISK AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: venous thromboembolic complications; pulmonary thromboembolism; anticoagulant treatment; chronic kidney disease. For citation: Komarov A. L. The Choice of Treatment Tactics for Thromboembolism of the Pulmonary Artery of Medium-High Risk and Chronic Kidney Disease. Kardiologiia. 2019;59(2):88–96.

#### SUMMARY

A clinical analysis of an elderly patient with medium-high-risk pulmonary thromboembolism and chronic kidney disease is presented. Recommendations on modern principles of diagnosis, choice of treatment tactics in patients with this pathology are given. Much attention is paid to the safety of anticoagulant treatment.

енозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), Ввключающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются одной из ведущих причин смертности населения во всем мире. По данным крупных эпидемиологических исследований, во всем мире ежегодно регистрируется не менее 3 млн смертей, связанных с ВТЭО, в том числе 300 тыс. в США и более 500 тыс. в странах Европейского Союза [1, 2]. Как известно, больные с ВТЭО представляют собой весьма гетерогенную группу, исходы в которой определяются массивностью ТЭЛА, причиной, вызвавшей тромбоз, а также множеством сопутствующих факторов риска (ФР), традиционно определяющих неблагоприятный прогноз у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Среди всех этих факторов весьма важной является хроническая болезнь почек – ХБП (табл. 1) [3].

По данным крупных рандомизированных исследований и регистров, посвященных исключительно ВТЭО, частота сопутствующей ХБП невелика – около 10%, что, возможно, объясняется относительно молодым контингентом больных [4–6]. Для сравнения в более пожилых группах больных, например с фибрилляцией предсердий, ХБП обнаруживается существенно чаще, примерно в 25–30% случаев [7].

Для оценки функции почек наиболее распространено определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Значимым для диагностики ХБП является ее снижение <60 мл/мин даже в отсутствие иных маркеров, указанных в табл. 1. Для определения СКФ предложен ряд формул, среди которых наиболее точной считается СКD-ЕРІ. Тем не менее, в большинстве исследований по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтных препаратов использовался более простой расчет клиренса кре-



Таблица 1. Критерии диагностики и оценки тяжести ХБП

Taowinga 1. Reprite print Anathoe Trikin in Orienta 12011				
Снижение СКФ	$CK\Phi < 60 \text{ ма/мин}/1,73 \text{ м}^2$			
	• Альбуминурия (СЭА ≥30 мг/сут; АКС ≥30 мг/г или ≥3 мг/ммоль)			
	• Изменения состава мочи			
Маркеры	• Нарушение электролитного баланса или другие нарушения вследствие дисфункции почечных канальцев			
повреждения почек (≥1)	• Гистологические изменения			
•	• Структурные изменен	ия почки, выявленные ме	тодами лучевой диагностики	
	• Трансплантированная почка			
Категория СКФ	Стадия ХБП	СКФ, ма/мин/1,73 м <sup>2</sup>		
Ruiterophia Cite	Стадия АВТ	СКФ, мл/ мин/ 1,/3 м	Описание	
C1	I	≥90	Описание Высокая или оптимальная	
	I II			
C1	I	≥90	Высокая или оптимальная	
C1 C2	I	≥90 60-89	Высокая или оптимальная Незначительно сниженная	
C1 C2 C3a	I	≥90 60–89 45–59	Высокая или оптимальная  Незначительно сниженная  Умеренно сниженная	

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; СЭА – скорость экскреции альбумина;

АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

атинина – КК (Кокрофта–Голта). Именно этому методу рекомендуется отдавать предпочтение у больных, получающих данные лекарственные препараты, в первую очередь – прямые пероральные антикоагулянты, скорость выведения которых в той или иной степени определяется функцией почек [7].

Роль ХБП определяется взаимосвязью с другими ФР, в частности, с пожилым возрастом и низкой массой тела, совокупность которых характеризует понятие «хрупкий» пациент. По данным регистра RIETE, включившего  $10\,526$  больных с ВТЭО, наличие ХБП оказалось независимым предиктором смерти как от ТЭЛА, так и от кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [4].

В настоящем клиническом разборе обсуждаются современные подходы, позволяющие добиться улучшения результатов раннего лечения, совершенствования вторичной профилактики ВТЭО и снижения риска развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у больного с ТЭЛА и сопутствующей ХБП.

Больной К., 76 лет, госпитализирован в начале 2018 г. в связи с эпизодом острой одышки и болей в грудной клетке давностью около 10 ч, сопровождавшихся кратковременной гипотонией до 100/60 мм рт. ст. Ситуация первоначально была расценена как острый инфаркт миокарда передней локализации, и больной доставлен в блок интенсивного наблюдения (БИН). На момент поступления одышки в покое и болей в грудной клетке не было, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. Насыщение крови кислородом (sPO<sub>2</sub>) составляло 90% (увеличилось до 99% на дыхании кислородом через носовые катетеры, 5 л/мин). На электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 87/мин, отрицательные зубцы T в отведениях  $V_1$ – $V_4$ , глубокие зубцы S в  $V_5$ – $V_6$ .

При эхокардиографии выявлены расширение полости правого желудочка (ПЖ) до 4,5 см, гипокинезия стенки

ПЖ с вовлечением верхушки, расширение нижней полой вены до 2,5 см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 75 мм рт. ст. Нарушений сократительной функции левого желудочка не было. Уровень тропонина T в 4 раза превышал верхнюю границу нормы.

Из сопутствующих ФР – длительный анамнез плохо контролировавшейся артериальной гипертонии (эпизодически принимал эналаприл, спиронолактон, бисопролол), а также сахарного диабета с неоптимальным контролем гликемии (гликированный гемоглобин 7,5% на фоне терапии метформином 1000 мг 2 раза в сутки). Неудивительно формирование на этом фоне умеренной ХБП – при поступлении КК составил 44 мл/мин. За 2 года до настоящей госпитализации была травма правого колена с последующими частыми обострениями болевого синдрома, требовавшими ограничения подвижности, приема нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставных инъекций, последняя из которых была выполнена 2 нед назад. Полностью двигательная функция не восстановилась, а кроме того, пациент стал отмечать умеренный отек и болезненность по ходу правой голени.

Таким образом, на момент госпитализации убедительных данных в пользу острого коронарного синдрома получено не было. Клиническая картина указывала скорее на ТЭЛА. Данный диагноз был предположен исходя из клинических вероятностных шкал (например, высокая оценка по шкале Geneva – 5 баллов: по 1 баллу за пожилой возраст, одностороннюю боль в ноге и предшествующую иммобилизацию и 2 балла за выраженную тахикардию), а также на основании перегрузки ПЖ и легочной гипертензии, которые не могли быть объяснены другими причинами. В соответствии с существующими правилами [8–10] высокая клиническая вероятность ТЭЛА требовала начала антикоагулянтной терапии не дожидаясь инструментального подтверждения диагноза.

# **О** КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



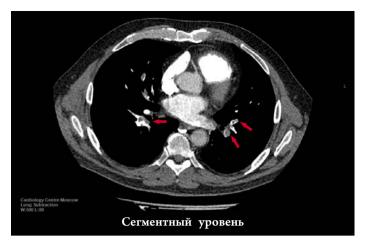


Рис. 1. МСКТ-ангиопульмонограмма.

Прав.  $\Lambda A$  – правая легочная артерия;  $\Lambda e$ в.  $\Lambda A$  – левая легочная артерия; MCKT – мультиспиральная компьютерная томография.

Незамедлительно была начата инфузия нефракционированного гепарина, на фоне которой были выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием легочных артерий и дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

По данным МСКТ-ангиопульмонографии (рис. 1) у пациента оказалась множественная двусторонняя эмболия ветвей легочной артерии: проксимальные тромбы в правой и левой легочной артериях, а также вовлечение долевых и сегментарных ветвей с обеих сторон. При ультразвуковом исследовании обнаружен восходящий тромбоз до уровня общей бедренной вены справа.

Начальная тактика лечения ТЭЛА основывается на стратификации ближайшего риска смертельных исходов [8–10]. Как известно, наиболее высокий риск смерти характерен для больных с шоком или устойчивой гипотонией (систолическое давление <90 мм рт. ст. не менее 15 мин в отсутствие иных причин, например, аритмии, гиповолемии, сепсиса). Наличие описанных выше критериев высокого риска обусловливает необходимость проведения реперфузии, обычно путем системного введения тромболитического препарата (применение в связи с ТЭЛА разрешено для стрептокиназы, урокиназы и алтеплазы). В ряде центров, имеющих соответствующий опыт, могут выполняться чрескожные катетерные вмешательства или открытая эмболэктомия из легочной артерии. Есть основания полагать, что в ближайшие годы могут получить распространение новые методики, призванные

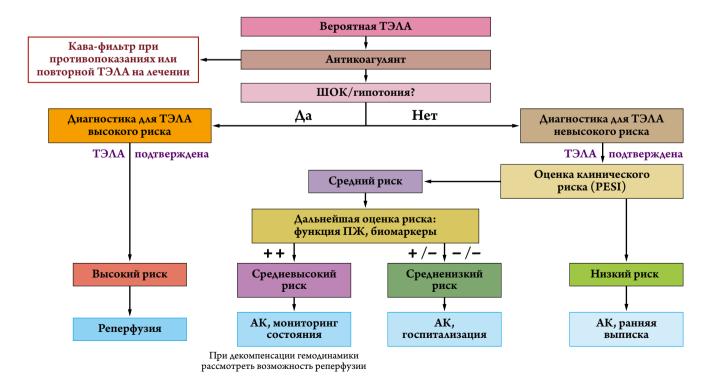


Рис. 2. Оценка риска и стартовое лечение ТЭЛА (рекомендации ЕКО 2014 г.).

 ${
m T}{
m Э}{\Lambda}{
m A}$  – тромбоэмболия легочной артерии;  ${
m A}$  /  ${
m K}$  – антикоагулянт;  ${
m \Pi}{
m K}$  – правый желудочек.



повысить безопасность реперфузионной терапии, например, локальный тромболизис в легочной артерии, усиленный ультразвуковым воздействием [11].

Данные крупных регистров показали, что выполнение реперфузионных вмешательств позволяет снизить смертность больных ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой более чем в 3 раза [12]. Оговоримся, что однозначные показания к такому лечению имеются не более чем в 5% от всех случаев ТЭЛА [12, 13]. Остальные больные формально относятся к категории «невысокого» риска. Более точная оценка прогноза у этих больных требует учета ряда клинических факторов (составляющих индекс PESI), определения маркеров повреждения миокарда, а также оценки функции ПЖ (рис. 2). Исходя из критериев, предложенных Европейским кардиологическим обществом (ЕКО) [8], обсуждаемый больной без шока и гипотонии относится к категории средневысокого риска (учитывая описанные выше признаки дисфункции ПЖ и повышение уровня тропонина). Более старая классификация, предложенная Американской кардиологической ассоциацией в 2011 г., позволяла в таких случаях говорить о «субмассивной» ТЭЛА [10].

Крайне соблазнительным могло бы быть проведение реперфузии и при субмассивной ТЭЛА с учетом потенциального положительного влияния не только на смертность, но и на «вторичные конечные точки», а именно, скорость восстановления функции правых отделов сердца и риск развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии [14].

К сожалению, надежды, связанные с использованием тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с субмассивной ТЭ $\Lambda$ А, не оправдались. Одним из наиболее крупных исследований в этой области стало РЕІТО [15], включившее более 1000 больных с ТЭЛА, имевших повышение уровня кардиоспецифических маркеров и дисфункцию ПЖ (как у обсуждаемого нами больного). Добавление тенектеплазы к стандартной терапии гепарином совершенно логично привело к существенному снижению частоты декомпенсации гемодинамики в течение ближайших 7 дней (с 5 до 1,6%; p=0,002). Однако положительного влияния на смертность зарегистрировано не было по причине пятикратного (а у лиц старше 75 лет – двадцатикратного) увеличения частоты крупных кровотечений в течение того же периода времени. Расхождения кривых выживаемости больных не произошло и при удлинении срока наблюдения до нескольких лет [16]. Вопреки ожиданиям, не было обнаружено и отдаленных различий по показателям, косвенно характеризовавшим легочный кровоток (диаметр ПЖ, давление в легочной артерии и т.д.). Результаты исследования РЕІТО были подтверждены в мета-анализе, объединившем около 2000 больных из группы среднего риска [17]. Выполнение ТАТ позволяло предотвратить одну смерть на 65 процедур «ценой» примерно четырех случаев крупных кровотечений (включая внутричерепные). Как и в исследовании РЕІТО, худшая безопасность ТЛТ отмечалась именно у пожилых пациентов.

Таким образом, несмотря на значительный объем «компрометированного» легочного русла, ожидать очевидной пользы от ТЛТ у обсуждаемого в настоящем разборе пожилого больного не представлялось возможным в первую очередь из-за опасности геморрагических осложнений. В соответствии с существующими рекомендациями [8], ТЭЛА средневысокого риска требует тщательного мониторинга гемодинамики с выполнением «спасительной» реперфузии при развитии декомпенсации. Больной оставался в БИН, была продолжена инфузия нефракционированного гепарина, поскольку именно этот препарат оптимален при сочетании с возможным введением тромболитика.

На 2-е сутки пребывания в БИН состояние больного несколько стабилизировалось: уменьшилась одышка, sPO<sub>2</sub> в отсутствие ингаляции кислородом возросло до 98%, СДЛА снизилось до 55 мм рт. ст. Таким образом, можно было отказаться от инфузии гепарина и выбрать удобную/безопасную антикоагулянтную наиболее терапию на ближайшие 3-6 мес. До недавнего времени «традиционная» схема лечения больных с ТЭЛА подразумевала продолжение приема любого парентерального антикоагулянта в течение как минимум 5 дней с одновременным насыщением антагонистом витамина К (АВК). В последние несколько лет в качестве альтернативы стало возможным назначение одного из представителей пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК) ривароксабана, апиксабана или дабигатрана (последний формально может быть рекомендован лишь спустя ≥5 дней парентеральной антикоагуляции) [8, 9].

Все описанные режимы, по всей видимости, в равной степени эффективны для профилактики рецидивов ТЭЛА. Результаты многочисленных регистров показали, что исходы антикоагулянтного лечения раннего периода ТЭЛА во многом определяются показателями безопасности [13]. Абсолютный прирост числа крупных кровотечений в течение первых 6 мес терапии составляет от 1 до 8% (в зависимости от совокупности ФР у конкретного пациента) [9]. Как уже было отмечено, одним из наиболее значимых факторов является ХБП, имевшаяся у обсуждаемого больного. Есть основания считать, что в данной клинической ситуации ПОАК могут оказаться безопаснее стандартной схемы лечения с использованием АВК.

Подробная оценка результатов антиакоагулянтной терапии в зависимости от функции почек была выполнена в объединенном анализе исследований EINSTEIN [6], включивших в общей сложности 8 282 больных с ТГВ

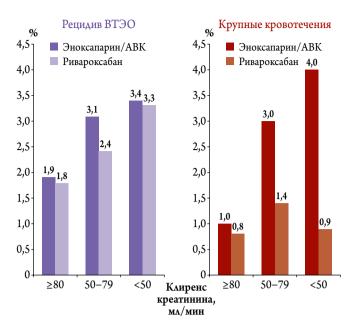


Рис. 3. Эффективность и безопасность ривароксабана у больных с ВТЭО в зависимости от функции почек (объединенный анализ исследований EINSTEIN).

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ABK – антагонисты витамина K.

(EINSTEIN DVT) или ТЭЛА без гипотонии и шока (EINSTEIN PE). В этих исследованиях стандартное лечение ВТЭО (эноксапарин с переходом на АВК) сравнивалось с ривароксабаном (15 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 нед с переходом на однократный прием 20 мг/сут). Легкое и умеренное/тяжелое снижение функции почек было обнаружено соответственно в 24,6 и 7,7% случаев. В целом частота развития тромботических и геморрагических осложнений возрастала по мере снижения КК. Как показано на рис. 3, эффективность лечения (профилактика рецидивов ВТЭО) в сравниваемых группах оказалась сопоставима и мало зависела от функции почек. При этом очевидные преимущества в отношении безопасности для ривароксабана были обнаружены именно у больных с ХБП. Так, снижение относительного риска крупных кровотечений на фоне ривароксабана в сравнении с эноксапарином/АВК в подгруппах больных с легкой и умеренной/тяжелой почечной недостаточностью составило соответственно 0,44 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,24 до 0,84) и 0,23 (при 95% ДИ от 0,06 до 0,81).

Данные о лучшей безопасности ПОАК при умеренной ХБП были подтверждены и в мета-анализе, объединившем все рандомизированные исследования, выполненные с данными препаратами у больных с ВТЭО [18]. В целом снижение риска крупных кровотечений на фоне приема ПОАК в сравнении с АВК у больных с КК

<50 мл/мин составило 46% (при 95% ДИ от 0,21 до 1,42). Особо подчеркнем, что изменения доз ПОАК в зависимости от функции почек и других критериев (как это принято при длительном лечении фибрилляции предсердий) не было. Необходимо, однако, обратить внимание на относительно высокую гетерогенность результатов, характеризующих безопасность лечения. Так, наиболее существенным снижение риска оказалось на фоне приема ривароксабана (относительный риск – ОР 0,22 при 95% ДИ от 0,06 до 0,78), для апиксабана и дабигатрана ОР составил соответственно 0,52 (при 95% ДИ от 0,18 до 1,51) и 1,29 (при 95% ДИ от 0,41 до 4,10).</p>

Еще раз напомним, что ХБП редко встречается изолированно от других маркеров высокого риска, которые следует учитывать при выборе антикоагулянтной терапии ТЭЛА. Как уже было отмечено, описываемый в настоящем клиническом примере больной характеризовался пожилым возрастом (>75 лет), а также наличием сахарного диабета и артериальной гипертонии. Известно, что пожилые больные имеют более высокий риск развития любых осложнений – как рецидивов ВТЭО, так и кровотечений, что объясняется наличием множественной сопутствующей патологии, худшей приверженностью к лечению и особенностями фармакокинетики антикоагулянтов. В этих условиях преимущества ПОАК перед АВК становятся еще более очевидными. Данные мета-анализа [18], изучившего результаты антикоагулянтного лечения ВТЭО в подгруппе пожилых больных (старше 75 лет), подтвердили достоверно меньший риск рецидивов при использовании любого ПОАК по сравнению с АВК (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,38 до 0,82). Безопасность ПОАК в целом также была выше (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0.17 до 0.90). Как и в случае с ХБП, данные о кровотечениях для того или иного ПОАК (в сравнении с АВК) оказались гетерогенными. Так, для ривароксабана и апиксабана риск кровотечений уменьшался примерно на 75%, в то время как для дабигатрана ощутимых преимуществ перед АВК обнаружено не было. В последние годы в литературе широко используется понятие ослабленности или «хрупкости» пациента. Для отнесения больных к данной категории предложено множество критериев, основанных на оценке психологических, социальных, когнитивных функций, данных физического обследования и т. д. [19, 20]. Во многих исследованиях больных считали «хрупкими» при наличии хотя бы одного критерия – пожилого возраста (старше 75 лет), низкой массы тела (менее 50 кг) и ХБП (КК менее 50 мл/мин) [21–23].

Известно, что у «хрупких» больных главным фактором, определяющим прогноз, являются кровотечения. Так, по данным регистра RIETE [22], кровотечения у «хрупких»больных наблюдались на 40% чаще, чем у «нехрупких», в то время как частота рецидивов



Таблица 2. Контроль анализов крови у больных, получающих ПОАК (рекомендации EHRA, 2018)

	Интервал	Комментарии
Анализы крови	Ежегодно	Все пациенты
(гемоглобин,	Как минимум 1 раз в 6 мес	Пациенты ≥75 лет (особенно на фоне терапии дабигатраном и ослабленные)
функция почек и печени)	1 раз в «КК/10» мес	Пациенты с КК ≤60 мл/мин
	По потребности	Если сопутствующее состояние может повлиять на функцию почек или печени

ПОАК – пероральные антикоагулянты; КК – клиренс креатинина.

ВТЭО в сравниваемых группах была вполне сопоставима. Следует отметить, что данный анализ был выполнен до наступления эпохи ПОАК, и более 90% больных получали терапию парентеральным антикоагулянтом или АВК.

Учитывая изложенные данные, можно полагать, что преимущества ПОАК перед АВК будут сохраняться и у «хрупких» больных, имеющих сочетание нескольких критериев высокого риска. Мощность исследований EINSTEIN позволила выполнить подгрупповой анализ [23], посвященный сравнению эффектов ривароксабана и эноксапарина / АВК в обсуждаемой категории больных (n=1573). До настоящего времени подобных анализов для других ПОАК опубликовано не было (напомним, что из всех исследований с ВТЭО именно в EINSTEIN вошло самое большое число как пожилых, так и пациентов со сниженной функцией почек). Эффективность ривароксабана и стандартного лечения у «хрупких» больных оказалась практически сопоставима: частота рецидивов ВТЭО составила соответственно 2,7 и 3,8% (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,39 до 1,18). Крупные кровотечения на фоне приема ривароксабана регистрировались существенно реже, соответственно в 1,3 и 4,5% случаев (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,13 до 0,54). Соответственно, совокупная клиническая польза (отсутствие тромбозов и кровотечений) у ривароксабана также была существенно больше: ОР 0,51 при 95% ДИ от 0,34 до 0,77. Следует отметить, что у больных, не имевших критериев «хрупкости», подобных преимуществ ривароксабана перед АВК обнаружено не было.

Резюмируя все изложенное, подчеркнем, что при выборе антикоагулянтной терапии ВТЭО следует принимать во внимание возраст, массу тела и функцию почек пациента. «Хрупкость» больного указывает, прежде всего, на высокий риск кровотечений. В этих условиях предпочтение, вероятно, следует отдавать ПОАК, в том числе ривароксабану как препарату, имеющему солидную доказательную базу (пожилые, «хрупкие» пациенты, больные с ХБП).

Обсуждаемый в настоящем разборе больной имел соответствующие критерии «хрупкости», а именно возраст старше 75 лет и снижение функции почек, что позволило нам совершенно обоснованно выбрать терапию ривароксабаном. Начальная терапия гепарином не являлась противопоказанием. Напомним, что в исследова-

нии EINSTEIN PE [24] большинство больных успели получить тот или иной парентеральный антикоагулянт в течение 48 ч до начала рандомизированного лечения. Необходимо было лишь обеспечить достаточный перерыв при смене лекарства (например, 4 ч применительно к исходной инфузии гепарина). Как и в исследовании EINSTEIN, стартовая доза ривароксабана составила 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед с переходом на однократный прием 20 мг/сут. Еще раз напомним, что при лечении больных с ТЭЛА (в отличие от фибрилляции предсердий) изменения дозы препарата в связи с умеренной ХБП не было.

Отсутствие требований к снижению дозы ривароксабана не является основанием для отказа от тщательного наблюдения за больным. Как известно, СКФ снижается с течением времени, что связано с наличием тех или иных хронических заболеваний, которые привели к развитию ХБП (применительно к обсуждаемому больному речь может идти о сахарном диабете и артериальной гипертонии). Есть основание полагать, что скорость прогрессирования ХБП при использовании ПОАК меньше, чем при терапии АВК. Такие данные были получены при ретроспективном анализе исследований с дабигатраном (RE-LY) [25] и ривароксабаном (ROCKET) [26] у больных с  $\Phi\Pi$ . Тем не менее испытывать излишний оптимизм на этот счет, по всей видимости, не стоит. Так, при длительном (в течение 1–2 лет) наблюдении за больными вероятность выраженного усугубления почечной недостаточности (Д КК >20 мл/мин) в силу различных причин составляет около 25%.

Существующими рекомендациями [8] предписан жесткий регламент контроля функции почек. Максимальный период между определениями СКФ не должен превышать 1 года. У лиц с исходной ХБП и другими ФР контроль должен осуществляться чаще (табл. 2; формально данные рекомендации относятся к ФП, но, безусловно, могут быть экстраполированы на другие категории больных, получающих  $\Pi$ OAK).

Предписания об оценке СКФ не реже 4 раз в год были даны при выписке и нашему пациенту (исходный КК =  $44 \text{ мл/мин}/10 \approx 4$ ). При КК менее 30 мл/мин оговаривалась целесообразность отмены ривароксабана (и переход на ABK). Формально ограничения для ривароксабана менее жесткие, и препарат зарегистрирован для использования при КК  $\geq 15 \text{ мл/мин}$ . Тем не менее, в рандоми-



зированных исследованиях, включавших как больных с ВТЭО, так и больных с  $\Phi\Pi$ , опыта использования препарата при тяжелой ХБП (КК менее 30 мл/мин) практически нет. Единственным исключением является исследование COMPASS, не включавшее больных при более низких значениях КК (<15 мл/мин). Однако доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) и изучаемые показания к его применению (профилактика атеротромбоза) не могут быть экстраполированы на другие категории пациентов. Возвращаясь к программе EINSTEIN, отметим, что среди всех включенных больных тяжелая ХБП обнаружена всего в 21 случае. Данные лица были, вероятно, включены с нарушением протокола исследования, не позволявшего назначать ривароксабан при такой степени нарушения функции почек. Минимальный период назначения ривароксабана (как, впрочем, и других антикоагулянтов) после эпизода ТЭЛА должен составлять 3 мес [8]. Ряд экспертных организаций [10, 27] предлагают продление обязательного периода лечения до 6 мес (особенно при массивном объеме поражения), что и было предписано пациенту. По окончании 6-месячного курса лечения отмечена существенная положительная динамика в виде исчезновения одышки, уменьшения СДЛА до 40 мм рт. ст. и восстановления кровотока в глубоких венах нижней конечности с сохранением, однако, «старых» пристеночных тромбов в подколенной вене. Геморрагических осложнений за время лечения не наблюдалось (кровоточивость при бритье, экхимозы, не имеющие клинического значения, во внимание не принимались).

По завершении «обязательного» периода антитромботической терапии следовало оценить целесообразность вторичной профилактики, направленной на снижение риска рецидивов ВТЭО. Подходы к продленному лечению ТЭЛА подробно изложены в соответствующих разделах российского и международных руководств [8–10, 27]. В первую очередь, следует ориентироваться на наличие провоцирующего фактора, анамнез рецидивов ВТЭО, риск кровотечений и переносимость антикоагулянтной терапии. Следуя «букве закона», лечение в описываемом клиническом случае можно было прекратить, учитывая формально спровоцированный характер тромбоза, а также высокий риск кровотечений, обусловленный «хрупкостью» больного и потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов на фоне хронических болей в коленном суставе.

В то же время сохранялся остаточный тромбоз в глубоких венах конечности, а провоцирующий фактор (ограничение подвижности), формально не имевший высокой степени значимости, не был полностью устранен. Уместно в данном случае упомянуть ретроспективный анализ исследований EINSTEIN EXT и EINSTEIN CHOICE [28], в котором целесообразность продленно-

го лечения оценивалась исходя из наличия тех или иных ФР. Сохранение сильного ФР (например, активного рака), либо развитие ВТЭО без очевидных причин (неспровоцированный тромбоз) совершенно логично ассоциировались с увеличением частоты рецидивов ВТЭО в случае прекращения лечения. К сожалению, столь же неблагоприятными были исходы в случае сохранения любого из многочисленных «малых» ФР, к числу которых авторы отнесли, в частности, ХБП и парез конечности. Таким образом, пренебречь вероятностью рецидива ВТЭО в обсуждаемом нами случае не представлялось разумным.

Было возможно продолжить проводимое ранее лечение, избегая смены антикоагулянта (ривароксабан 20 мг/сут) с периодической, не реже раза в год, оценкой соотношения риска и пользы от такого подхода. Данная тактика, соответствующая текущим рекомендациям по лечению и вторичной профилактике ВТЭО [8–10, 27], вероятно, не является оптимальной в отношении долгосрочного риска кровотечений. Можно ли обеспечить лучшую безопасность продленной профилактики ВТЭО у обсуждаемого «хрупкого» больного?

Существует мнение, что ацетилсалициловая кислота (АСК) является вполне приемлемой с точки зрения эффективности и более безопасной альтернативой антикоагулянтам для больных, закончивших стандартный курс лечения ВТЭО [29–30]. Одно из последних исследований, посвященных вторичной профилактике ВТЭО (ЕINSTEIN CHOICE [31]), показало, что это не так. Частота рецидивов ВТЭО в группах АСК и ривароксабана 20 мг/сут составила соответственно 4,4 и 1,5% (у больных из группы высокого риска с неспровоцированным ВТЭО, соответственно 5,6 и 1,8%). При этом разницы в отношении крупных и клинически значимых кровотечений между группами, принимающими АСК и ривароксабан, обнаружено не было. Таким образом, заменять ривароксабан на АСК в обсуждаемом случае не имело смысла.

Еще одной опцией, изучавшейся в EINSTEIN CHOICE, было снижение суточной дозы ривароксабана до 10 мг (доза, исходно зарегистрированная для первичной профилактики ВТЭО при ортопедических операциях). Обе дозы антикоагулянта – 20 мг и 10 мг – оказались сопоставимы в отношении профилактики тромботических эпизодов. При этом имелась лишь тенденция к дозозависимому снижению риска клинически значимых некрупных кровотечений: 2,7% против 2% (ОР 1,4 при 95% ДИ от 0,81 до 2,43). В октябре 2017 г. Европейское медицинское агентство по результатам исследования EINSTEIN CHOICE внесло изменения в инструкцию по ривароксабану: доза 10 мг один раз в день была одобрена для продленной (после 6 мес) профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. По мнению европейских экспертов, дозу ривароксабана 20 мг следует сохранить за больными из груп-

# **О** клинические наблюдения

пы высокого риска (например, при сопутствующих заболеваниях, определяющих высокий риск рецидива ВТЭО; а также при рецидивах на фоне терапии низкой дозой — 10 мг). В ноябре 2017 г. одобрение дозы 10 мг было получено американским Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, а в конце августа 2018 г. соответствующее разрешение было выдано регуляторными органами Российской Федерации.

При ухудшении переносимости или серьезных опасениях в отношении развития кровотечений на фоне любой антикоагулянтной терапии можно обсуждать отмену препарата, обеспечив соответствующий контроль за рецидивами ВТЭО. В настоящее время наиболее простой и хорошо зарекомендовавшей себя опцией является определение уровня D-димера. Известно, что высокий уровень D-димера через 1 мес после прекращения приема антикоагулянтов является высоко значимым предиктором рецидивов ВТЭО [32, 33]. Есть основание считать, что реактивация тромбообразования, маркером которой является D-димер, может происходить и в более поздние сроки после отмены терапии. Поэтому контроль D-димера следует осуществлять неоднократно - перед принятием решения о прекращении лечения (при высоком уровне данного показателя антикоагулянтную терапию, вероятно, лучше продолжить), а затем в динамике через 1 мес, а возможно – и позже. Очевидно, что даже бессимптомное повышение уровня D-димера после окончания лечения может являться основанием для дальнейшего обследования (вены нижних конечностей) и возобновления приема антикоагулянта, как это было бы сделано при рецидивах ВТЭО.

Таким образом, следует говорить от трех возможных опциях после завершения обязательного курса лечения ВТЭО у обсуждаемого пациента, а именно – отказе от продленной антикоагуляции (с обеспечением соответствующих мер по активному поиску возможного рецидива заболевания) либо продолжении терапии ривароксабаном в одной из двух дозировок: 20 либо 10 мг/сут. По всей видимости, последний вариант со сниженной дозой ривароксабана наиболее подходит для «хрупкого» пациента с одновременным сочетанием ФР тромбозов и кровотечений.

#### Заключение

Представляя клинический разбор пожилого больного с хронической болезнью почек, тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии, мы считаем необ-

ходимым продемонстрировать важность антикоагулянтной терапии, назначение которой в большинстве случаев является необходимым и достаточным условием улучшения прогноза. Показания к реперфузионному лечению ограничиваются случаями шока/гипотонии (3–5% от общего числа больных).

Спектр антикоагулянтов, используемых для лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, включает гепарины, антагонисты витамина К и все доступные в России пероральные антикоагулянты.

При выборе антикоагулянтного лечения следует принимать во внимание возраст, массу тела и функцию почек пациента. Нарушение функции почек, пожилой возраст и «хрупкость» больного указывают, прежде всего, на высокий риск кровотечений. В этих условиях предпочтение, вероятно, следует отдавать ПОАК, в том числе ривароксабану как препарату, имеющему соответствующую доказательную базу (пожилые, «хрупкие», больные с ХБП).

При решении вопроса о целесообразности продленного лечения (спустя 3–6 мес после эпизода венозных тромбоэмболических осложнений) следует ориентироваться на наличие провоцирующего фактора, анамнез рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений, риск кровотечений и переносимость исходной антикоагулянтной терапии.

Для продленного лечения следует использовать тот же препарат, что и в остром периоде венозных тромбоэмболических осложнений. В целях повышения безопасности следует иметь в виду возможность снижения дозы антикоагулянта, в частности – ривароксабана с 20 до 10 мг/сут. Данная тактика, вероятно, наиболее применима в отношении пожилых, «хрупких» больных, с высоким риском кровотечений, не имеющих строгих оснований для «высокой» дозы (например, сохраняющийся сильный фактор риска, рецидивирующий неспровоцированный тромбоз, особенно на фоне снижения дозы лекарственного препарата, и т.п.).

При ухудшении переносимости антикоагулянтного лечения или опасениях в отношении развития кровотечений может обсуждаться прерывание антикоагуляции с определением уровня D-димера в динамике. Высокий уровень D-димера следует рассматривать как критерий для продолжения/возобновления терапии (в отсутствие явных противопоказаний).

Information about the author:

Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov of National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

Atherothrombosis Department Komarov Andrey L. – MD, PhD. E-mail: andrkomarov@mail.ru

# **У** клинические наблюдения

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98:756–764.
- 2. Heit J.A., Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost 2005 Aug;3(8):1611-7.
- 3. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604–612.
- 4. Monreal M., Falgá C., Valle R. et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. Am J Med 2006;119(12):1073–1079. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.04.028.
- 5. Böttger B., Wehling M., Bauersachs R.M. et al. Prevalence of renal insufficiency in hospitalised patients with venous thromboembolic events: a retrospective analysis based on 6,725 VTE patients. Thromb Res 2014;134(5):1014–1019. DOI: 10.1016/j. thromres.2014.09.003.
- 6. Bauersachs R.M., Lensing A.W., Prins M.H. et al.. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. Thromb J 2014;12:25. DOI: 10.1186/1477-9560-12-25.
- 7. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al., ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39(16):1330– 1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- 8. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014 Nov 14; 35(43):3033-69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- 9. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149(2):315–352.
- 10. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2011;123:1788–1830.
- 11. Engelberger R.P., Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J 2014;35(12):758–764. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu029.
- 12. Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. Am J Med 2012;125(5):465–470. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
- 13. Jiménez D., de Miguel-Díez J., Guijarro R. et al.; RIETE Investigators. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. J Am Coll Cardiol 2016;67(2):162–170. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- 14. Kline J.A., Steuerwald M.T., Marchick M.R. et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. Chest 2009;136(5):1202–1210. DOI: 10.1378/chest.08-2988.
- 15. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. for PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370(15):1402-1411. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
- 16. Konstantinides S.V., Vicaut E., Danays T. et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. J Am Coll Cardiol 2017;69(12):1536–1544. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.039.
- 17. Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I. et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA 2014;311(23):2414–2421. DOI: 10.1001/jama.2014.5990.
- 18. Geldhof V., Vandenbriele C., Verhamme P., Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA

- oral anticoagulants. Thromb J 2014;12:21. DOI: 10.1186/1477-9560-12-21.
- Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. Lancet 1999;353:205–206.
- 20. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Vorobiova N.M. et al. Anti-thrombotic therapy in elderly and senile age: an expert consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(3):4-33. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33 Russian (Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017;16(3):4-33.)
- 21. Wang Y., Wang C., Chen Z. et al.; Chinese EINSTEIN Investigators. Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies. Thromb J 2013;11(1):25. DOI: 10.1186/1477-9560-11-25.
- 22. Moustafa F., Giorgi Pierfranceschi M., Di Micco P. et al.; RIETE Investigators. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost 2017;1(2):172–179. DOI: 10.1002/rth2.12036.
- 23. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thromb J 2013;11(1):21. DOI: 10.1186/1477-9560-11-21.
- 24. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med 2012;366:1287–1297.
- 25. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. J Am Coll Cardiol 2015;65(23):2481–2493. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577.
- 26. Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. Circulation 2016;134(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890.
- 27. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh trombojembolicheskih oslozhnenij. Flebologija 2015;4(2):1–52. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2015;4(2):1-52.)
- 28. Prins M.H., Lensing A.W.A., Prandoni P. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. Blood Adv 2018;2(7):788–796. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017160.
- 29. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012; 367:1979–1987.
- 30. Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959–1967.
- 31. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al for EINSTEIN CHOICE Investigators. N Engl J Med 2017 Mar 30;376(13):1211–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
- Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006;355(17):1780–1789.
- 33. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. Blood 2014;124(2):196–203.

Поступила 24.09.18 (Received 24.09.18)



# Доверие препаратам КРКА — это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)



## Верное решение для снижения СС риска



**Показания к применению:**\* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

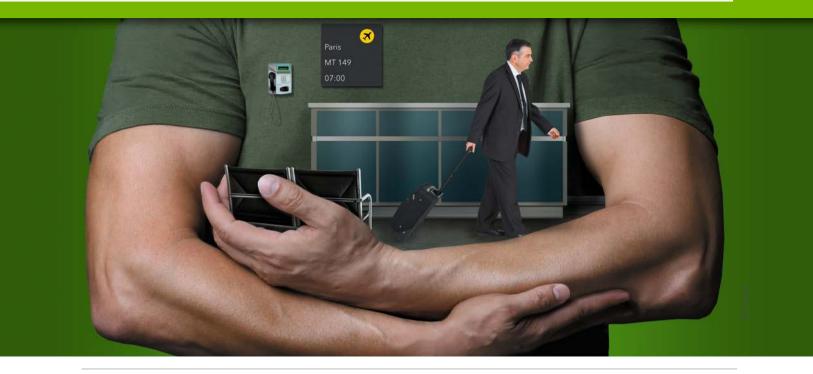


125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1 Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru



<sup>\*</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера $^{\circ}$ 

### **НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ** ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ



### ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ<sup>1</sup>



#### Эффиент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем<sup>2</sup>
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем<sup>2</sup>
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором<sup>3, 4</sup>

#### ТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Состав. Прасугрела гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует пра-сугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромботиче-ских осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластисоте, люцовим іншентруства чуськаматав корустирата в пионовства жа: пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфаратом миокарда; без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планирует-ся чрескожная коронарная антиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных син-

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо раздавливать или ломать таблетку перед прие-мом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее приимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМ-БПСТ/НС, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрескожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75—325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг; прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требу-

Пациенты с печеночной нелостаточностью: Лля пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекоменду-. так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания.** Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патопогические кровотечения, например, при пептической язве); пре-

ходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) или инсульт в анамнезе: тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении пла-нового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до плани-

руемой операции) отмена прасутрела.

Особые указания. Тромотическая тромооцитопенческая прумооцитопенческая промооцитопенческая промооцитопенческая промооцитопенческая промооцитопенческая промооцитопенческая приема препарата. ТПП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечемильст привести меть привет и меня в долго не привет в нем в долго нем в нем в долго нем в нем в долго нем в неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении дутско сообщо в орежам, в том часте с сомаслоговам, о тиримский с прасутрела перед назначением плановых пераций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотече-ний в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Па-циентов с пониженным артериальным давлением, тех, кому недав-но была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасутрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнечино с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасутрела во время чрезкожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствитель-ность, включая ангионевротический отек. Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиенопиридинам в анамнезе.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средства-

Варфарин: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом СҮР2В6 Прасугрел – слабый ингибитор изофермента СҮР2В6. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижал эффект гидроксибупропиона

метаболита бупропиона, образованного изоферментом СҮР2В6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когла прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом СҮР2В6 (например, с циклофосфамидом или эфавирензем). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома Р450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома Р450. Также можно одновременно применять с ацетилса-лициповой кислотой, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими рН желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов.

Почиты и иликаториям те-ти свяниями раз ресстора, **Беременность и период грудного вскармливания.**Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасутрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, прини-мая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций\*. Не установлено.

#### Побочное действие.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований

(при лечении острых коронарных синдромов). Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по клас-сификации ТІМ (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие инотропных препаратов, треующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровотечения по ТІМІ. Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по клас-

сификации TIMI малые кловотечения по классификации TIMI повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоиз

Побочные реакции геморрагического характера. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0.1% и <1%): кро-воизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%): гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%) овое кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): кровохарканью

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и < 10%): желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); экхимоз. тарушения со стороны почек и мочевывадящих путей. Часто (> 1% и < 10%): гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (> 1% и < 10%): гематома в месте пункции сосуда, кродения. Часто (> 1% и < 10%): гематома в месте пункции сосуда, кродения. Часто (> 1% и < 10%): гематома в месте пункции сосуда, кродения. делин, постоя и пост

Побочные реакции негеморрагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Насто (> 1% и < 10%): анемия; редко (> 0,01% и < 0,1%): тромбоцитопения (содержание тромбоцитов < 50 х 109/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (> 1% и < 10%): сыпь. При использоваи подкомпак намить, васто ( - 7 им - 10 им), свил ( - 7 им), свил ( - 10 сутствием этих заболеваний в анамнезе.

сутствения этих заоилевания в апанияться. Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствитель-ности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0,01% и <0,1%. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась частотой < 0.01%

Счастонія Содотям. Передозировка. Фармакологические свойства\*. Антиагрегант-ное средство; является антагонистом рецепторов класса Р2Y12 к аде-нозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к интрукции по медицинскому применению лекарственного препарата. 40 «Сервье», Россия, www.servier.ru Номер регистрационного удостоверения

