

## СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ: ВОЗМОЖНОСТИ АПИКСАБАНА

**И.С. ЯВЕЛОВ**, д.м.н.

ведущий научный сотрудник ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

**В обзоре рассматриваются клинические исследования, определившие роль апиксабана в раннем лечении и длительной вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоза легочных артерий. Охарактеризован контингент больных, у которых, исходя из накопленных на сегодняшний день клинических данных, оправданно применение апиксабана.**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий, пероральные антикоагулянты, апиксабан

Патогенетическое лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбоза легочных артерий (ТЭЛА) основано на использовании антикоагулянтов [1]. При этом необходимо быстро создать и затем долго поддерживать достаточную степень антикоагуляции. Стандартный подход предусматривает первоначальное парентеральное введение антикоагулянта, на фоне которого начинают подбирать дозу одного из антагонистов витамина К, и через некоторое время переходят на монотерапию антагонистом витамина К. С появлением более удобных для практического применения новых пероральных антикоагулянтов (которые в настоящее время чаще называют пероральными антикоагулянтами прямого действия или пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К) возможности длительного лечения ТГВ/ТЭЛА существенно расширились. Кроме того, поскольку максимальный

эффект пероральных антикоагулянтов прямого действия отмечается примерно через 2 ч после приема первой дозы, стало реальным начинать лечение ТГВ/ТЭЛА с таблетированных лекарственных форм, отказавшись от первоначального парентерального введения антикоагулянтов.

Длительность применения антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА зависит от риска рецидива заболевания с одной стороны и вероятности спровоцировать серьезное кровотечение с неблагоприятными клиническими последствиями с другой. Так, известно, что опасность рецидива наиболее высока в первые 3 мес. после острого эпизода [2, 3]. Соответственно, все больные с ТГВ/ТЭЛА должны пройти как минимум 3-месячный курс лечения антикоагулянтами [1]. В последующем риск рецидива наиболее высок при повторных венозных тромбозах и легочных артериальных эмболиях, и в этих случаях речь идет о неопределенно долгом (фактически пожиз-

ненном) применении антикоагулянтов. У больных с впервые возникшими ТГВ/ТЭЛА риск рецидива зависит от локализации поражения венозного русла и наличия обстоятельств, способствующих возникновению тромбозов. Так, при наличии обратимого фактора риска, действие которого прекратилось, опасность рецидива после окончания 3-месячного лечения антикоагулянтами сравнительно невелика. Наиболее прогностически неблагоприятен первый неспровоцированный эпизод проксимального ТГВ и/или ТЭЛА, когда вероятность рецидива сохраняется повышенной неопределенно долгое время [4, 5]. Доказано, что такие больные получают пользу от многолетнего использования пероральных антикоагулянтов, а прекращение лечения сопряжено с возобновлением рецидивирования заболевания [6, 7]. При этом в настоящее время нет возможности с уверенностью утверждать, что у того или иного больного вероятность рецидива уже достаточно мала и применение антикоагулянтов может быть безопасно прекращено. Очевидно, что при столь длительной вторичной профилактике важнейшую роль играет безопасность применения пероральных антикоагулянтов.

В данном сообщении будут рассмотрены факты, определившие место одного из пероральных антикоагулянтов прямого действия — аписабана — в раннем и длительном лечении больных с ТГВ/ТЭЛА.

### **ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА В РАННЕМ ЛЕЧЕНИИ ТГВ И/ИЛИ ТЭЛА**

Эффективность и безопасность аписабана в раннем лечении ТГВ/ТЭЛА была изучена в крупном (5 395 больных) международном (28 стран) многоцентровом (358 лечебных

учреждений) рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY [8]. В РФ было включено 352 больных. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет, а также наличие симптомов объективно подтвержденного проксимального ТГВ или ТЭЛА (как с наличием ТГВ, так и без него).

К критериям невключения помимо стандартных признаков высокого риска кровотечений на фоне антикоагулянтов относили планируемое выполнение тромбэктомии, тромболитической терапии, имплантацию кава-фильтра, клиренс креатинина ниже 25 мл/мин.

Аписабан применяли в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 сут., затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения подкожно вводился эноксапарин как минимум 5 сут. с переходом на пероральный прием варфарина с целевым МНО 2—3. За 6 мес. оценивали сумарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от венозных тромбозов и осложнений, а также частоту крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Крупными считали явные кровотечения, со снижением уровня гемоглобина в крови на 2 г/дл и более, требующие переливания как минимум 2 единиц эритроцитарной массы, кровотечения в критический орган (внутричерепные, внутриспинальные, внутриглазные, перикардальные, в суставы, внутримышечные с симптомами сдавления, ретроперитонеальные), а также приведшие к смерти. К клинически значимым некрупным относили кровотечения с нарушением гемодинамики, приводящие к госпитализации, крупные подкожные гематомы, внутримышечные гематомы, длительные или повторные или требующие врачебного вмешательства носовые кровотечения, спонтанные или продолжи-

тельные кровотечения из десен, спонтанную или длительную макроскопическую гематурию, макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное с более чем несколькими пятнами крови на туалетной бумаге), кровохарканье вне связи с ТЭЛА, а также любое другое кровотечение, ставшее причиной незапланированного обращения за медицинской помощью, временного прекращения приема антикоагулянта, связанное с болью или нарушением повседневной активности больного.

Изученная популяция больных включала 65,5% лиц с изолированным проксимальным ТГВ, 25,2% больных с ТЭЛА (в 9,3 в сочетании с ТГВ). Неспровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения у большинства (89,8%) больных. Только 143 (2,6%) изученных больных имели активное злокачественное новообразование, 133 (2,5%) — известную тромбофилию, 872 (16,2%) — венозные тромбоемболические осложнения в анамнезе. Иначе говоря, речь идет в основном о больных с неспровоцированным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА без злокачественных новообразований и диагностированной тромбофилии. Кроме того, в 86,1% случаев до включения в исследование некоторое время уже вводился какой-либо из парентеральных антикоагулянтов (больные могли получить не более 2 подкожных инъекций фондапаринукса или низкомолекулярного гепарина с кратностью введения 1 раз в сутки или не более 3 подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина с кратностью введения 1 раз в сутки, или им не более 36 ч могла проводиться внутривенная инфузия нефракционированного гепарина).

В итоге в группе апиксабана сумарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от венозных тромбоемболических осложнений оказалась не-

много ниже, чем в группе стандартного лечения (2,3 против 2,7% соответственно), что соответствовало относительному риску 0,84 при 95% границах доверительного интервала 0,60—1,18. Был достигнут критерий эквивалентности сопоставлявшихся подходов к раннему лечению проксимального ТГВ и/или ТЭЛА ( $p$  для эквивалентности  $< 0,001$ ). При анализе подгрупп результат сопоставления апиксабана со стандартным подходом к применению антикоагулянтов не зависел от пола и оказался аналогичным у больных с изолированным проксимальным ТГВ, с наличием ТЭЛА, в возрасте моложе 65 и старше 75 лет, при любой функции почек, у больных с массой тела ниже 60 и выше 100 кг; с любым индексом массы тела, при любой распространенности ТЭЛА и ТГВ, а также в случаях, когда до начала применения апиксабана парентеральные антикоагулянты не вводились, применялись не более или более 12 ч.

Частота крупных кровотечений в группе апиксабана и сравнения составляла 0,8 и 1,6%, что соответствует относительному риску 0,31. Это различие достигало статистической значимости (95% границы доверительного интервала 0,17—0,55;  $p$  для преимущества  $< 0,001$ ), и в целом для предотвращения одного крупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан у 83 больных. Данное преимущество распространялось на все указанные выше подгруппы больных. При этом важно, что 6-месячное применение апиксабана у больных в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела не сказалось на его преимуществе перед варфарином по влиянию на частоту крупных кровотечений.

Помимо влияния на частоту крупных кровотечений, преимущество апиксабана отмечено при учете опасных для жизни кровоте-

чений (относительный риск 0,31 при 95% ДИ 0,17–0,55) и клинически значимых некрупных кровотечений (относительный риск 0,56 при 95% ДИ 0,36–0,55). Для предотвращения одного клинически значимого некрупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан всего у 19 больных. Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность всех типов кровотечений, имеющих клиническое значение.

Апиксабан не уступал стандартному подходу по эффективности и сохранял преимущество по частоте крупных кровотечений вне зависимости от среднего времени нахождения МНО в границах целевого диапазона на фоне приема антагонистов витамина К (ниже 51,5%, 51,9–59,0, 59,1–68,0, выше 68,0). Последнее указывает на преимущество апиксабана, — в т. ч. у больных с хорошо подобранной дозой антагониста витамина К.

По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, смерти от венозных тромбоемболических осложнений или крупных кровотечений) апиксабан превосходил начало лечения с парентерального введения антикоагулянтов с переходом на варфарин (2,8 против 4,6%, что соответствует снижению риска на 38%;  $p = 0,001$ ). В целом для предотвращения одного неблагоприятного исхода требовалось заменить стандартный подход к применению антикоагулянтов на апиксабан у 55 больных.

Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что применение апиксабана позволяет упростить лечение за счет использования перорального препарата без предварительного парентерального введения антикоагулянтов. При этом в случаях, когда парентеральное введение антикоагулянта все-таки было начато (догоспитально, на раннем этапе ле-

чения в стационаре), в первые 24–48 ч можно перейти на апиксабан. В целом при сопоставимой эффективности апиксабан обеспечивает большую безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА, и это справедливо как для больных с изолированным проксимальным ТГВ любой распространенности, ТЭЛА любой распространенности, для наиболее уязвимых категорий больных (в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела), так и для случаев достаточно успешного поддержания МНО в границах целевого диапазона на фоне использования антагониста витамина К. Кроме того, использование апиксабана позволяет существенно упростить лечение, поскольку в отличие от антагонистов витамина К он принимается в фиксированной дозе без специального коагулологического контроля. Вместе с тем следует учитывать, что клинические эффекты апиксабана не изучены у больных с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин, при имплантации кава-фильтра и ином инвазивном лечении ТГВ/ТЭЛА, и практически не изучены у больных со злокачественными новообразованиями и серьезными тромбофилиями.

### **ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТГВ И/ИЛИ ТЭЛА**

Эффективность и безопасность апиксабана при длительной вторичной профилактике ТГВ/ТЭЛА была изучена в крупном (2 482 больных) международном (28 стран) многоцентровом (328 лечебных учреждений) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT [9]. В РФ было включено 133 больных. К критериям включения относили лиц не моложе 18 лет, наличие симптомов объективно подтвержденного проксимального ТГВ и/или

ТЭЛА с лечением данного эпизода антикоагулянтами в последующие 6–12 мес. (включая участие в исследовании AMPLIFY) при отсутствии рецидивов ТГВ/ТЭЛА за этот срок, а также равновероятное клиническое суждение о продолжении или прекращении использования антикоагулянтов. Последнее позволило организовать плацебо-контролируемое исследование.

Критерии невключения помимо стандартных критериев высокого риска кровотечений включали клинические ситуации, когда, с одной стороны, необходимо длительное использование антикоагулянтов, а с другой — когда их применение через 6–12 месяцев считается неоправданным (например, многочисленные неспровоцированные эпизоды ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, злокачественное новообразование с намерением продолжить применение антикоагулянтов, спровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА без сохраняющихся факторов риска рецидива). Не должны были включаться также больные с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин.

Апиксабан применяли в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки; группа сравнения получала плацебо. За 12 мес. оценивали сумарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от венозных тромбоэмболических осложнений, а также частоту крупных кровотечений. Рандомизация осуществлялась в пределах недели после приема последней дозы ранее использовавшегося антикоагулянта, при этом в случае применения антагониста витамина К МНО до рандомизации не должно было быть выше 2.

Исученная популяция больных включала 64,8% лиц с изолированным проксимальным ТГВ и 35,2% больных с ТЭЛА (с наличием ТГВ или без него). Неспровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения

практически у всех (91,6%) больных, поскольку продление применения антикоагулянтов у больных со спровоцированным эпизодом дольше 3–6 мес. считается нецелесообразным. Только 42 (1,7%) изученных больных имели активное злокачественное новообразование, 94 (3,9%) — известную тромбофилию, 316 (12,7%) — венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе.

В итоге в группах апиксабана сумарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от венозных тромбоэмболических осложнений оказалась намного ниже, чем у получавших плацебо (по 1,7% на каждой из доз апиксабана против 8,8% в группе плацебо; относительный риск 0,20 при 95% ДИ 0,11–0,34;  $p < 0,001$ ). Для предотвращения одного рецидива необходимо было использовать апиксабан всего у 14 больных. Положительный эффект в равной степени достигался на апиксабана в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки и, согласно анализу подгрупп, распространялся на больных обоего пола, как с исходным проксимальным ТГВ, так и с ТЭЛА, в возрасте моложе и старше 75 лет, с различной исходной функцией почек, массой тела ниже и выше 60 кг. Таким образом, очевидно, что после первоначального 6-месячного применения апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки у больных с неосложненным течением заболевания доза для дальнейшей вторичной профилактики может быть без потери эффективности уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки.

Частота крупных кровотечений на плацебо составляла 0,5%, в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки 0,2%, в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки 0,1%. По сравнению с плацебо относительный риск крупного кровотечения для группы апиксабана 2,5 мг 2 раза составил 0,49 при 95% границах доверительного интервала 0,09–0,24;

аналогичные показатели для группы апиксабана 5 мг 2 раза составляли 0,25 при 95% ДИ 0,03—2,24. Иначе говоря, при использовании апиксабана существенных различий с плацебо по частоте крупных кровотечений не было.

Частота клинически значимых некрупных кровотечений в группе плацебо составляла 2,3%, в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки — 3,0%, в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки — 4,2%. По сравнению с плацебо относительный риск крупного кровотечения для группы апиксабана 2,5 мг 2 раза составил 1,29 при 95% ДИ 0,72—2,33; аналогичные показатели для группы апиксабана 5 мг 2 раза составляли 1,82 при 95% ДИ 1,05—3,18. Иначе говоря, при использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки существенных различий с плацебо по частоте клинически значимых некрупных кровотечений не было, в то время как на дозе 5 мг 2 раза в сутки риск подобных кровотечений статистически значимо возростал. Очевидно, это указывает на предпочтительность более низкой дозы апиксабана с точки зрения безопасности.

Совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в группе плацебо составляла 2,7%, в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки — 3,2%, в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки — 4,3% и статистически значимые различия по этому показателю отсутствовали. При анализе указанных выше подгрупп, включая больных в возрасте 75 лет и старше, лиц с низкой массой тела, умеренным и тяжелым нарушением функции почек, отклонений от этой закономерности не отмечено.

По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, смерти от венозных тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосуди-

стой смерти или крупных кровотечений) апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки превосходил плацебо (2,4 против 10,4%, что соответствует снижению риска на 77%;  $p < 0,05$ ). При этом для предотвращения одного неблагоприятного исхода требовалось использовать апиксабан всего у 12 больных. Для дозы апиксабана 5 мг 2 раза в сутки результат был аналогичным — совокупная частота наиболее важных с клинической точки зрения неблагоприятных исходов составляла 2,5 против 10,4% на плацебо, что соответствует снижению риска на 76% ( $p < 0,05$ ), и для предотвращения одного неблагоприятного исхода требовалось использовать апиксабан у 13 больных. В итоге очевидно, что польза от продленного использования апиксабана намного превосходит риск спровоцировать крупное кровотечение.

Таким образом, исследование AMPLIFY-EXT подтвердило, что прекращение использования антикоагулянта через 6—12 мес. после первого неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ и/или ТЭЛА неоправданно, поскольку приводит к возобновлению рецидивирования заболевания. Продление приема перорального антикоагулянта еще как минимум на 12 мес. приносит ощутимую дополнительную пользу и позволяет предотвратить венозные тромбоэмболические осложнения у значительной части больных. При этом применение невысокой дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) представляется предпочтительным из-за преимущества по безопасности, когда при соответствующем отборе больных (без явных факторов риска кровотечений, переживших без осложнений 6—12-месячное использование пероральных антикоагулянтов) частота как крупных, так и клинически значимых некрупных кровотечений существенно не отличается от плацебо. Все это позволяет рассматривать апиксабан в

качестве хорошего кандидата для длительного (неопределенно долгого) применения антикоагулянтов у больных, перенесших проксимальный ТГВ и/или ТЭЛА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение апиксабана позволяет намного упростить лечение проксимального ТГВ и/или ТЭЛА за счет возможности избежать парентерального введения антикоагулянтов и применения фиксированной дозы препарата без необходимости в коагулологическом контроле. При этом ожидается, что выигрыш в безопасности по сравнению с длительным применением антагонистов витамина К позволит использовать эффективное лечение антикоагулянтами у более широких контингентов больных с ТГВ и/или ТЭЛА как в ранние сроки заболевания, так и при дли-

тельной вторичной профилактике. Вместе с тем до получения новых фактов от использования апиксабана стоит воздержаться у больных с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин, при активном злокачественном новообразовании, тяжелой тромбофилии, а также при наличии других показаний к антикоагулянтам, когда возможность приема апиксабана в дозах, изученных при ТГВ/ТЭЛА, не оценивалась или не получила одобрения регулирующих инстанций (например при механических протезах клапанов сердца, сочетании фибрилляции предсердий с умеренным или тяжелым митральным стенозом, при использовании дозы 2,5 мг 2 раза в сутки у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, не имеющих специальных показаний для применения столь низкой дозировки).



## ИСТОЧНИКИ

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014. 35: 3033–3069.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 1996. Jul 1. 125(1): 1–7.
3. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*, 1997. 82: 423–428.
4. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, 2003. 362: 523–526.
5. Eichinger S, Weltermann A, Minar E et al. Symptomatic Pulmonary Embolism and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2004. 164: 92–96.
6. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al; for the PADIS-PE Investigators. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314: 31–40.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al, for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 369: 799–808.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al, for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 368: 699–708.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al; the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 368: 709–718.