

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-8-15>

Возможности применения апиксабана

НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

О.В. АВЕРКОВ^{1,2}, В.И. ВЕЧОРКО^{1,2}, О.А. ШАПСИГОВА¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»: 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, 23

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

Информация об авторах

Аверков Олег Валерьевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15

им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 375-32-30; e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Вечорко Валерий Иванович – к.м.н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский

национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (495) 628-44-53

Шапсигова Оксана Аuesовна – к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 375-32-30

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются проблемы антикоагулянтной терапии при тромбозе легочной артерии. Четко обозначены основные преимущества и предпочтительное использование прямых селективных пероральных антикоагулянтов, представленных ингибитором тромбина дабигатраном и группой ингибиторов фактора Ха в составе апиксабана, эдоксабана и ривароксабана. Основное внимание уделено апиксабану, доказательная база которого позволяет рассматривать его как приоритетный антикоагулянт, использование которого уместно у большинства больных с тромбозом легочной артерии с первых часов болезни и до многолетней вторичной профилактики.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, лечение, вторичная профилактика, антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Аверков О.В., Вечорко В.И., Шапсигова О.А. Возможности применения апиксабана на разных этапах ведения больных с тромбозом легочной артерии. *Медицинский совет*. 2018; 21: 8-15. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-8-15>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of apixaban

AT DIFFERENT STAGES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Oleg V. AVERKOV^{1,2}, Valery I. VECHORKO^{1,2}, Oksana A. SHAPSIGOVA¹

¹ Filatov City Clinical Hospital No.15 of the Moscow Department of Health: 23 Veshnyakovskay Str., 111539, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 3 Rakhmanovsky Per., Moscow, 127994, GSP-4

Author credentials

Averkov Oleg Valeryevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Doctor, Head of the Regional Vascular Center of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city «Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow

Department of Health»; tel: +7(495) 375-32-30; e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Vechorko Valery Ivanovich – Cand. of Sci. (Med.), Chief Doctor of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Filatov City Clinical Hospital No.15 of the Moscow Department of Health»; Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 628-44-53

Shapsigova Oksana Auesovna – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor for Clinical Care, Head of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Filatov City Clinical Hospital No.15 of the Moscow Department of Health»; tel.: +7 (495) 375-32-30

The article discusses the issues of anticoagulant therapy in pulmonary thromboembolism. It clearly highlights the main advantages and the preferred use of direct selective oral anticoagulants represented by the thrombin inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitor group including apixaban, edoxaban and rivaroxaban. This article provides a thorough introduction of apixaban with an evidence base allowing to consider it a priority anticoagulant, which may be reasonably administered to the majority of patients with pulmonary thromboembolism from the first hours of the disease to many years of secondary prevention.

Keywords: pulmonary embolism, treatment, secondary prevention, anticoagulants, apixaban

For citing: Averkov O.V., Vechorko V.I., Shapsigova O.A. Therapeutic potential of apixaban at different stages of management of patients with pulmonary thromboembolism. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 8-15. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-8-15>.

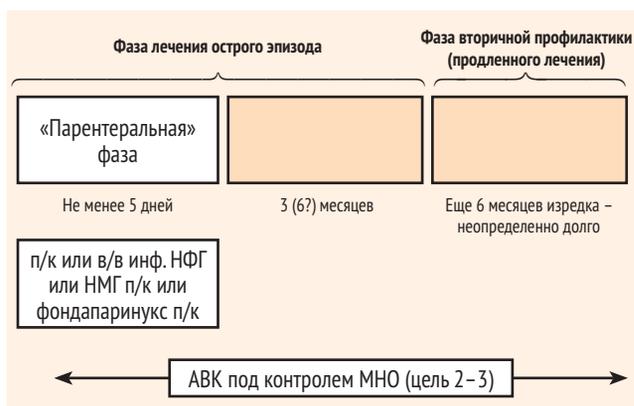
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) – бесспорно, инвалидизирующее и угрожающее жизни состояние [1–4]. Долгое время в абсолютном большинстве случаев успешно диагностированной ТЭЛА основу лечения, направленного на предотвращение рецидива эмболизма, составляло относительно краткосрочное применение парентерального антикоагулянта в виде нефракционированного (НФГ)/низкомолекулярного гепарина (НМГ) или ингибитора Ха-фактора фондапаринукса. Практически одновременно с парентеральной антикоагуляцией начинался подбор дозы антагониста витамина К (АВК), доказанно защищающего от рецидива ТЭЛА в течение нескольких месяцев [5]. Подобный подход к лечению ТЭЛА, фактически монополюсно просуществовавший несколько десятилетий, имеет целый ряд откровенно слабых мест. Среди них – нередко несоблюдаемые требования к использованию парентеральных антикоагулянтов, прежде всего в части дозирования (с учетом веса больного и с учетом функции почек). Кроме этого, даже правильное использование большинства парентеральных антикоагулянтов, за исключением фондапаринукса, сопряжено с риском развития тромбоцитопении и ее последствий в виде кровотечения, отмены антикоагуляции и следующей за отменой угрозы рецидива ТЭЛА. Еще одной проблемой всех вышеперечисленных парентеральных антикоагулянтов является обязательное участие в инактивации факторов свертывания эндогенного антитромбина III. Врожденный или приобретенный дефицит последнего делает применение парентеральных антикоагулянтов неконтролируемым и малоэффективным. Тем не менее главным слабым местом стандартного подхода к антикоагуляции при ТЭЛА являются АВК, требующие индивидуального подбора дозы, ориентируясь на изменения протромбинового времени. К недостаткам АВК относится медленное наступление основного эффекта, требующее в первые дни лечения одновременного использования лечебной дозы парентерального антикоагулянта. Важным основанием для совместного применения АВК и одного из вышеперечисленных парентеральных антикоагулянтов в начальном лечении ТЭЛА является увеличение риска прогрессирования тромбоза в первые дни приема

АВК, обусловленное более ранним подавлением образования естественных белков-антикоагулянтов, протеина С и протеина S. Для АВК общепризнаны неизбежные проблемы с дозированием, вызванные генетически предопределенными механизмами, лекарственными и пищевыми взаимодействиями. Узкий терапевтический диапазон АВК влечет за собой повышенный риск кровотечений, в т. ч. внутримозговых и угрожающих жизни. Как следствие, еще один недостаток стандартного подхода к антикоагуляции при ТЭЛА – стремление свести к минимальной продолжительности использования АВК и антикоагуляции в целом. Несмотря на достаточно высокий отсроченный риск рецидива, особенно при неспровоцированной ТЭЛА, стойко повышенный риск кровотечения позволял ограничивать требуемую продолжительность стандартного антитромботического лечения при ТЭЛА 3–6 месяцами, фактически воздерживаясь от вторичной профилактики ТЭЛА (рис. 1). Попытки уменьшить интенсивность лечения АВК в фазе продленного лечения, снизив целевые значения МНО ниже 2, либо не улучшали геморрагическую безопасность, либо не давали ожидаемого снижения риска рецидивов венозного тромбоза [6, 7].

● **Рисунок 1.** Схематичное представление фаз традиционного подхода к лечению ТЭЛА

● **Figure 1.** Schematic representation of the steps of the traditional approach to the treatment of pulmonary embolism



Многочисленные ограничения существовавших достаточно долго стандартов антикоагуляции при ТЭЛА привели к успешному поиску альтернативных подходов, обеспечивших как минимум лучшую геморрагическую безопасность. За улучшением безопасности лечения неизбежно увеличилась возможная длительность эффективной вторичной профилактики ТЭЛА.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЭЛА

Поводом для изменений стандартов лечения ТЭЛА и тромбоза глубоких вен стали результаты целой серии клинических исследований с прямыми пероральными антикоагулянтами, избирательно блокирующими один из ключевых факторов системы свертывания крови – тромбин (фактор IIa) или фактор Ха. В этих исследованиях в качестве «мишени» выступал стандартный режим (парентеральный антикоагулянт плюс АВК). Как правило, в качестве повода для включения в исследование был тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), ТЭЛА или их сочетание.

Четыре новых антикоагулянта после оценки их в клинических исследованиях рекомендованы к применению у больных с ТЭЛА. Три препарата избирательно блокируют фактор Ха (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), делают это напрямую (без кофактора-посредника, каким у всех гепаринов и фондапаринукса является антитромбин III), что обеспечивает предсказуемость их эффекта и дает возможность обходиться без рутинного коагулологического контроля. Представитель другого класса антикоагулянтов – дабигатран связывает тромбин (фактор IIa).

Различия в исходных проектах основных исследований с новыми антикоагулянтами привели к появлению

двух новых подходов к начальной антикоагуляции при ТЭЛА. Эдоксабан и дабигатран могут применяться только после достаточно длительной (5–10 дней) антикоагуляции в виде лечебных доз НФГ, НМГ или фондапаринукса, т.е. вместо АВК [8–10]. Апиксабан и ривароксабан по итогам сравнения со стандартным подходом призваны заменить и парентеральный антикоагулянт, и АВК фактически с момента диагностики ТЭЛА [11–14]. Доказательная база прямых селективных пероральных антикоагулянтов, предлагаемых для лечения ТЭЛА, представлена в *таблице 1*. Метаанализ, объединяющий все исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами в начальном лечении ВТЭ, подтвердил, что они как минимум так же эффективны, как стандартное лечение гепарином/антагонистом витамина К, и, возможно, более безопасны с точки зрения кровотечений [15].

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В НЕОТЛОЖНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЭЛА

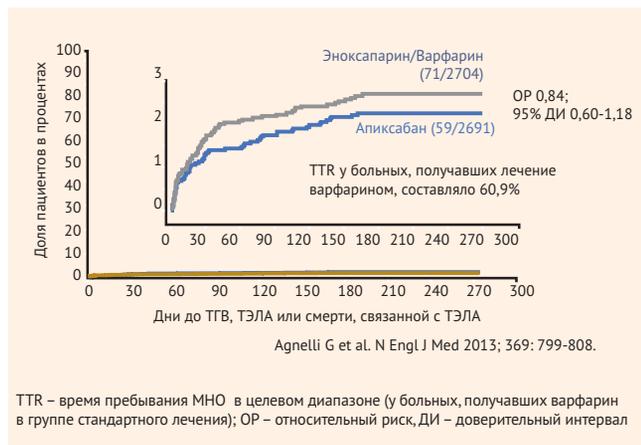
Возможности апиксабана в раннем лечении ТГВ и ТЭЛА оценены в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY с участием 5395 человек [11]. Больные старше 18 лет с проксимальным ТГВ или с ТЭЛА (ТЭЛА как с наличием ТГВ, так и без него) разделены на две группы. В одной из них апиксабан в течение 7 дней использовался в максимальной для него дозе (10 мг 2 р/сут), затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в день. В другой группе вводился эноксапарин (подкожно, не менее 5 дней) с переходом на пероральный прием варфарина с целевыми значениями МНО от 2 до 3. В исследование не включались больные с высоким риском кровотечений, с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин, больные, подвергнутые тромбэктомии,

- **Таблица 1.** Основные исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами при начальном лечении ВТЭ
- **Table 1.** Main studies with direct oral anticoagulants in the initial treatment of VTE

Препарат	Исследование	Как долго?	Эффективность			Безопасность (кровотечения)		
			Рецидив ВТЭ Прямой АК (% , n/n)	Рецидив ВТЭ АВК (% , n/n)	Относит. риск (95% ДИ)	Крупные Прямой АК (% , n/n)	Крупные АВК (% , n/n)	Относит. риск (95% ДИ)
Дабигатран	RE-COVER	6 мес.	2,4% (30/1274)	2,1% (27/1265)	1,10 (0,65–1,84)	1,6% (20/1274)	1,9% (24/1265)	0,82 (0,45–1,48)
	RE-COVER II		2,3% (30/1279)	2,2% (28/1289)	1,08 (0,64–1,80)	1,2% (15/1279)	1,7% (22/1289)	0,69 (0,36–1,32)
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT	3–12 мес.	2,1% (36/1731)	3,0% (51/1718)	0,68 (0,44–1,04)	0,8% (14/1731)	1,2% (20/1718)	0,65 (0,33–1,30)
	EINSTEIN-PE	3–12 мес.	2,1% (50/2419)	1,8% (44/2413)	1,12 (0,75–1,68)	1,1% (26/2419)	2,2% (52/2413)	0,49 (0,31–0,79)
Апиксабан	AMPLIFY	6 мес.	2,3% (59/2609)	2,7% (71/2635)	0,84 (0,60–1,18)	0,6% (15/2676)	1,8% (49/2689)	0,31 (0,17–0,55)
Эдоксабан	HOKUSAI-VTE	3–12 мес.	3,2% (130/4118)	3,5% (146/4122)	0,89 (0,70–1,13)	1,4% (56/4118)	1,6% (66/4122)	0,84 (0,59–1,21)

Примечание. АК – антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К, ДИ – доверительный интервал.

- **Рисунок 2.** Накопление случаев нефатальных ТГВ/ТЭЛА и смертей, связанных с ТЭЛА в исследовании AMLIFY
- **Figure 2.** Accumulation of cases of non-fatal DVT/PE and deaths associated with PE in the AMLIFY study



TTR – время пребывания МНО в целевом диапазоне (у больных, получавших варфарин в группе стандартного лечения); ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал

тромболизису, установке кава-фильтра. Лечение и сравнение продолжалось 6 месяцев. В итоге сравнивали суммарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА и смерти от венозных тромбоэмболических осложнений. Сравнивая безопасность, оценивали частоту крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

В итоге в исследование включили 65,5% больных с изолированным проксимальным ТГВ, 25,2% – с ТЭЛА, еще в 9,3% случаев ТЭЛА сочеталась с ТГВ. Таким образом, более трети больных в исследовании AMLIFY имели ТЭЛА как повод для лечения антикоагулянтами.

С позиции переноса результатов этого исследования в клиническую практику важно, что в большинстве случаев (86%) до включения в исследование (на этапе подтверждения диагноза и оценки соответствия критериям исследования) больным вводился парентеральный антикоагулянт: не более двух подкожных инъекций фондапаринукса или НМГ при кратности введения 1 раз в сутки, или не более трех подкожных инъекций НМГ при кратности введения 2 раза в сутки, или внутривенная инфузия НФГ – не более 36 ч.

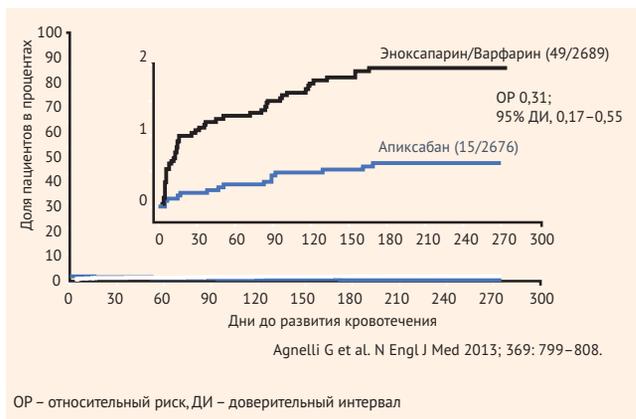
В группе апиксабана суммарная частота повторения ТГВ или ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от ТЭЛА существенно не отличалась от группы стандартного лечения (2,3 против 2,7% соответственно) (рис. 2). Зарегистрировано достижение критерия превосходства сравниваемых подходов ($p < 0,001$). При анализе подгрупп сопоставление использования апиксабана и стандартного подхода не выявило гетерогенности результатов у больных мужского и женского пола, моложе 65 и старше 75 лет, при массе тела ниже 60 и выше 100 кг, с изолированным проксимальным ТГВ, с ТЭЛА, при нарушенной и ненарушенной функции почек, в зависимости от индекса массы тела, распространенности ТЭЛА и ТГВ. Важно, что не найдено противоречий с основным результатом сравнения эффективности в подгруппах, когда до начала применения апиксабана парентеральные антикоагулянты не вводились, применялись не более или более 12 ч.

Частота крупных кровотечений в группе апиксабана и стандартного лечения за 6 месяцев составляла 0,6 и 1,8%, что соответствует достоверному снижению относительного риска на 69% (p для преимущества $< 0,001$) (рис. 3). В целом, исходя из результатов исследования AMLIFY, для предотвращения одного крупного кровотечения следовало заменить стандартный подход на антикоагуляцию апиксабаном у 83 больных.

Кроме убедительного снижения риска крупных кровотечений, преимущество нового подхода с применением апиксабана зарегистрировано на уровне угрожающих жизни кровотечений и на уровне клинически значимых некрупных кровотечений. Для того чтобы избежать одного клинически значимого некрупного кровотечения, по итогам исследования AMLIFY требуется заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на применение апиксабана всего у 19 больных. Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность различных кровотечений, способных сказаться как на безопасности, так и на переносимости проводимого лечения. Интересно, что применение апиксабана не уступало стандартному подходу в эффективности и было лучше его по безопасности (на уровне крупных кровотечений) даже там, где использование варфарина было близко к идеальному. Результаты сравнения не зависели от среднего времени нахождения МНО в целевом диапазоне (у получавших АВК в группе стандартного лечения), включая больных с хорошо подобранной дозой АВК (среднее время нахождения МНО у которых в целевом диапазоне превышало 68% от всего времени наблюдения).

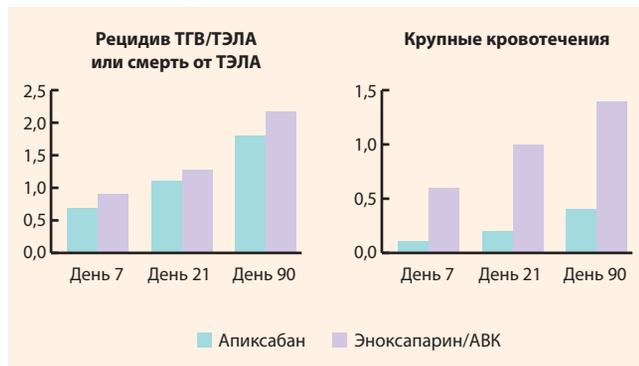
В итоге объединенный клинический эффект за 6 месяцев (сумма крупных кровотечений, случаев повторения ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями и смерти от ТЭЛА) у подхода с использованием апиксабана был значимо лучше, чем у лечения парентеральным антикоагулянтом с переходом на варфарин (2,8 против 4,6%, снижение относительного риска на 38%; $p = 0,001$).

- **Рисунок 3.** Накопление случаев крупных кровотечений в исследовании AMLIFY
- **Figure 3.** Accumulation of cases of major bleeding in the AMLIFY study



ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал

- **Рисунок 4.** Сравнение частоты тромбоэмболических событий и крупных кровотечений в исследовании AMPLIFY на разных этапах исследования
- **Figure 4.** Comparison of the incidence of thromboembolic events and major bleeding in the AMPLIFY study at different phases of the study



С точки зрения практического применения и боязни «недостаточной» мощности у таблетированного препарата в острый период болезни интересны результаты дополнительного поэтапного анализа эффективности и безопасности сравниваемых подходов – на 7, 21 и 90-й день от рандомизации (рис. 4) [16]. Повторение ТГВ/ТЭЛА или смерть от ТЭЛА отмечены у 0,7, 1,1 и 1,8% больных в группе апиксабана и у 0,9, 1,3 и 2,2% в группе стандартной терапии через 7, 21 и 90 дней соответственно. Данные сравнения в первые 7 дней указывают на то, что таблетированный апиксабан в своей максимальной дозе (10 мг 2 р/сут) не уступает подкожно вводимому НМГ (эноксапарину), но в этой же временной точке явно превосходит его по геморрагической безопасности (рис. 4, правая часть). Крупные кровотечения отмечены у 0,1, 0,2 и 0,4% больных на 7, 21 и 90-й день в группе апиксабана и у 0,6, 1 и 1,4% больных в эти сроки в группе сравнения.

Таким образом, в исследовании AMPLIFY показано, что применение апиксабана позволяет без потери эффективности и с заметным улучшением геморрагической безопасности существенно упростить лечение за счет использования перорального препарата, не требующего индивидуального дозирования (с учетом веса и изменений его дозы в зависимости от коагулологических показателей крови). При этом, в случаях когда парентеральное введение антикоагулянта все-таки было начато (догоспитально, на раннем этапе лечения в стационаре), в первые 24–48 ч можно перейти на апиксабан.

В целом при сходной клинической эффективности апиксабан в исследовании AMPLIFY обеспечивал гораздо лучшую, чем последовательное применение эноксапарина и варфарина, безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА. Это соотношение эффективности и безопасности подтверждено для больных с изолированным проксимальным ТГВ любой распространенности, с ТЭЛА, для категорий наиболее «хрупких» больных (в старческом возрасте – более 75 лет, с нарушенной

функцией почек, с низкой массой тела), а также в случаях, когда в группе сравнения большую часть времени успешно удерживалось целевое МНО, указывая на эффективное использование варфарина. Безопасное применение апиксабана при ТЭЛА, даже при использовании максимальной дозы, не требует коагулологического контроля.

Возможность применения в раннем лечении ТЭЛА (с первого дня, без парентеральной антикоагуляции) показана еще у одного прямого блокатора фактора Ха – ривароксабана. Он, как и апиксабан, сначала используется в максимальной дозе (15 мг 2 раза в день в течение 3 недель), а затем в дозе 20 мг 1 раз в день в течение нескольких месяцев. В клинических исследованиях при ТГВ [12] и ТЭЛА [13] ривароксабан, как и апиксабан, не имел убедительных преимуществ перед стандартным лечением на уровне эффективности. Но в отличие от апиксабана яркого преимущества на уровне геморрагической безопасности перед стандартным лечением у ривароксабана нет. Более того, схема применения ривароксабана при ТЭЛА менее удобна на практике. Обязательное трехнедельное применение высокой дозы ривароксабана (30 мг/сут) при нынешних требованиях к длительности госпитализации неизбежно переносит прием максимальной дозы на амбулаторный этап лечения. Это создает дополнительные риски кровотечения за счет возможных сбоев в преемственности ведения больных. Амбулаторный этап сам по себе ограничивает возможности своевременного и адекватного лечения крупного кровотечения. В случае с апиксабаном использование его в высокой (20 мг/сут) дозе длится 1 неделю и редко выходит за пределы госпитализации. Смена высокой дозы на поддерживающую в большинстве случаев происходит в условиях стационара, а не отдается на откуп амбулаторному звену, как это имеет место в большинстве случаев с ривароксабаном. Потенциальное преимущество ривароксабана при ТЭЛА в виде однократного приема поддерживающей дозы (20 мг/сут), способное сказаться на отказе от приема препарата при длительном применении, нивелируется особенностями его доказательной базы в виде противоречий в геморрагической безопасности препарата в данных исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. Кроме того, ривароксабан при ТГВ и ТЭЛА изучен в открытых сравнениях, тогда как апиксабан, дабигатран и эдоксабан получили доказательства целесообразности их применения в ослепленных плацебо-контролируемых условиях.

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЗОДА ТЭЛА ПРИ СТАНДАРТНОМ ПОДХОДЕ?

Считается, что при спровоцированной ТЭЛА (с очевидным предрасполагающим фактором в виде обездвиженности, вызванной оперативным вмешательством, травмой или тяжелым заболеванием, беременностью или приемом пероральных контрацептивов) активная антикоагулянтная терапия может продолжаться 3–6 месяцев.

При неспровоцированной ТЭЛА, рецидивирующем течении (после повторного эпизода ТГВ или ТЭЛА) следует рассматривать более продолжительное (многолетнее) лечение.

Стремление прекратить лечебную антикоагуляцию через несколько месяцев после эпизода ТЭЛА оправдано тем, что максимальная угроза рецидива приходится на первые месяцы болезни. Риск рецидивов прогрессивно уменьшается со временем, особенно в случае спровоцированных ТЭЛА или ТГВ. В случае продолжения антикоагулянтного лечения, особенно с помощью АВК, угроза крупных кровотечений остается практически неизменной, и в какой-то временной точке риск навредить больному, вызвав у него кровотечение, уравновешивает или превышает потенциальную пользу длительной антикоагуляции в виде снижения риска повторного эпизода ТЭЛА.

КАКОВЫ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПОСЛЕ ТЭЛА?

Обозначенное в острых исследованиях преимущество прямых пероральных антикоагулянтов перед АВК – в виде тенденции или явного снижения риска крупных кровотечений – создало условия для оценки целесообразности продолжения их использования (в лечебных дозах) на более длительное время (*табл. 1*). Отсутствие жестких требований к срокам лечебной антикоагуляции после первого неспровоцированного эпизода ТЭЛА позволило провести целую серию исследований с продленным использованием прямых пероральных антикоагулянтов, сравнивая их уже не с активным стандартным лечением, а с плацебо. Результаты этих исследований представлены в *таблице 2*. Наличие группы плацебо

позволило оценить частоту рецидива ТГВ/ТЭЛА у больных, которым, согласно рекомендациям, допускалось прекратить антикоагулянтную терапию. Она оказалась достаточно высокой (*табл. 2*): 5,6% за 6 месяцев в исследовании RESONATE, 7,1% за 6–12 месяцев в исследовании EINSTEIN-extension и 8,8% за 12 месяцев в исследовании AMPLIFY-extension [17–19]. Доказательная база дабигатрана в области вторичной профилактики ТЭЛА отличается от доказательной базы других антикоагулянтов наличием двух исследований, одно из которых, RE-MEDY, посвящено сравнению лечебной дозы дабигатрана не с плацебо, а с АВК. Дабигатран немного уступал варфарину при сравнении эффективности, но ожидаемо лучше обеспечил лучшую геморрагическую безопасность (*табл. 2*).

В исследованиях по «вторичной профилактике» ТГВ и ТЭЛА в случаях с ривароксабаном и дабигатраном оценивались дозы препарата, уже проверенные в раннем лечении: 20 мг 1 раз в день для ривароксабана и 150 мг 2 раза в день для дабигатрана. Важным отличием исследования с апиксабаном была оценка сниженной дозы апиксабана, ранее изученной только у больных с фибрилляцией предсердий (с нарушенной функцией почек, находящихся в старческом возрасте или имевших низкую массу тела). Именно эта доза оказалась наиболее привлекательной для длительной вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА. Частота крупных кровотечений при ее применении была количественно ниже, чем при использовании плацебо и дозы 5 мг 2 раза в день (*табл. 2*). Позднее возможность использования потенциала прямого антикоагулянта в длительной профилактике рецидива ВТЭ за счет снижения дозы до профилактической, обозначенная в одной из ветвей исследования AMPLIFY (2,5 мг 2 раза в день), была проверена в специально организованном исследовании

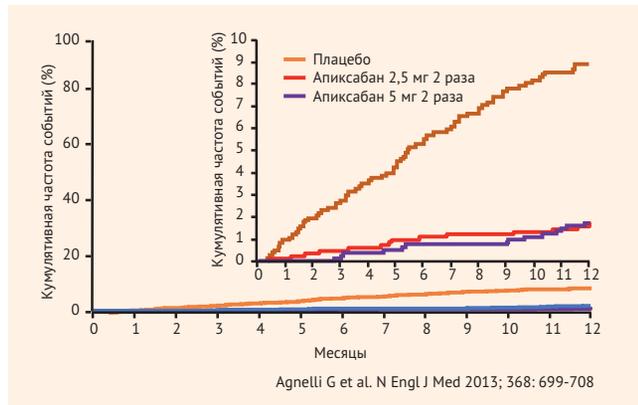
● **Таблица 2.** Основные исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами при их продленном использовании у больных с ВТЭ

● **Table 2.** Main studies with direct oral anticoagulants used for a prolonged term in patients with VTE

Антикоагулянт	Исследование	N	Сравниваемое лечение	Длительность лечения (мес.)	Сравнение	
					эффективности	безопасности
Дабигатран	RE-MEDY	2 856	Дабигатран 150 мг 2 раза и варфарин (МНО 2–3)	18–36	Рецидивы ВТЭ: дабигатран 1,8% и варфарин 1,3%	Крупные кровотечения: дабигатран 0,9% и варфарин 1,8%
	RESONATE	1 343	Дабигатран 150 мг 2 раза и плацебо	6	Рецидивы ВТЭ: дабигатран 0,4% и плацебо 5,6%	Крупные кровотечения: дабигатран 0,7% и плацебо 0
Ривароксабан	EINSTEIN-extension	1 197	Ривароксабан 20 мг 1 раз и плацебо	6 или 12	Рецидивы ВТЭ: ривароксабан 1,3% и плацебо 7,1%	Крупные кровотечения: ривароксабан 0,7% и плацебо 0
Апиксабан	AMPLIFY-extension	2 486	Апиксабан 5 мг 2 раза и плацебо	12	Рецидивы ВТЭ и смерть: апиксабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: апиксабан 0,2%, плацебо 0,5%
			Апиксабан 2,5 мг 2 раза и плацебо		Рецидивы ВТЭ и смерть: апиксабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: апиксабан 0,1%, плацебо 0,5%

● **Рисунок 5.** Апиксабан в сравнении с плацебо при prolonged профилактике ВТЭ: снижение суммарного риска нефатальных ТГВ/ТЭЛА и фатальных ТЭЛА в исследовании AMPLIFY-EXT

● **Figure 5.** Apixaban versus placebo in the prolonged prevention of VTE: reduction of the total risk of non-fatal THV/pulmonary embolism and fatal pulmonary embolism in the AMPLIFY-EXT study



EINSTEIN-CHOICE, представленном и опубликованном в 2017 г. [20]. Однако в нем не было группы больных, получавших плацебо, т. к. одну из групп представляли больные, получавшие ацетилсалициловую кислоту. Обе дозы ривароксабана, изученные в EINSTEIN-CHOICE (20 и 10 мг в день), значительно превосходили ацетилсалициловую кислоту по эффективности, но были не лучше ее при сравнении геморрагической безопасности.

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В ДЛИТЕЛЬНОЙ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТЭЛА

Целесообразность использования апиксабана в длительной вторичной профилактике ТГВ/ТЭЛА оценена в крупном международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT [19]. В исследование включали больных старше 18 лет с подтвержденным проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА при условии завершения лечения острого эпизода антикоагулянтами длительностью 6–12 месяцев. В исследование не включали больных с высоким риском кровотечений, показаниями к продленному использованию антикоагулянтов.

Апиксабан в AMPLIFY-EXT использовали в двух дозах: 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения больные получали плацебо апиксабана. За 12 месяцев наблюдения и лечения сравнивали суммарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА и смерти от ТЭЛА, а также частоту крупных кровотечений. В исследовании оказалось 35,2% больных с ТЭЛА (с наличием и без ТГВ). Неспровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения у большинства (91,6%) больных.

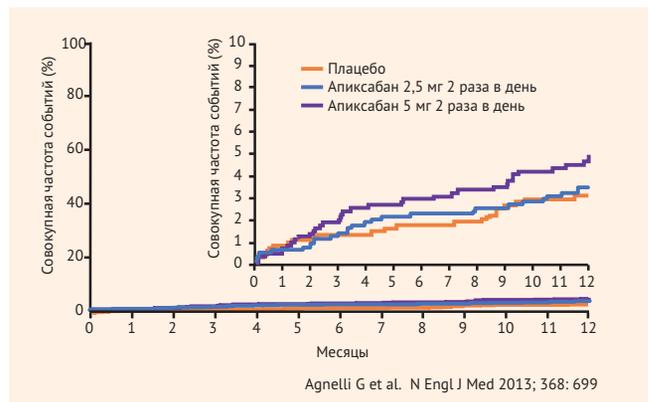
В обеих группах апиксабана суммарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от ТЭЛА оказалась существенно ниже, чем у полу-

чавших плацебо (1,7% в каждой из групп апиксабана и 8,8% в группе плацебо, относительное снижение риска составило 80%; $p < 0,001$) (рис. 5). Оказалось, что для предотвращения одного рецидива в рамках длительной вторичной профилактики необходимо назначить апиксабан на 1 год всего 14 больным. Эффективность была сходной при использовании обеих доз апиксабана. При анализе подгрупп не выявлено гетерогенности результатов у больных разного пола, с исходным проксимальным ТГВ, ТЭЛА, моложе и старше 75 лет, с различной исходной функцией почек, массой тела ниже и выше 60 кг. Выяснилось, что после первоначального применения апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки у больных с неосложненным течением ТГВ/ТЭЛА доза препарата для дальнейшей вторичной профилактики может быть без потери эффективности снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки.

Крупные кровотечения отмечены в 0,2% случаев в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, в 0,1% случаев – в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день и в 0,5% случаев – в группе плацебо. Частота клинически значимых некрупных кровотечений (рис. 6) в группе плацебо – 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%. Применение апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки не сопровождалось увеличением риска клинически значимых некрупных кровотечений, в то время как при использовании дозы препарата 5 мг 2 раза в сутки риск подобных кровотечений статистически значимо возрастал. Это указывает на предпочтительность низкой дозы апиксабана с точки зрения ожидаемой переносимости. По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, смерти от ТЭЛА, инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой 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%; $p < 0,05$), а для предотвращения одного из перечисленных неблагоприятных исходов тре-

● **Рисунок 6.** Апиксабан в сравнении с плацебо при prolonged профилактике ВТЭ: частота клинически значимых кровотечений в исследовании AMPLIFY-EXT

● **Figure 6.** Apixaban versus placebo in the prolonged prevention of VTE: the frequency of clinically significant bleeding in the AMPLIFY-EXT study



бовалось использовать апиксабан всего у 12 больных. По итогам исследования AMPLIFY-EXT выяснилось, что польза от продленного использования апиксабана в минимальной дозе существенно превосходит риск спровоцировать крупное кровотечение.

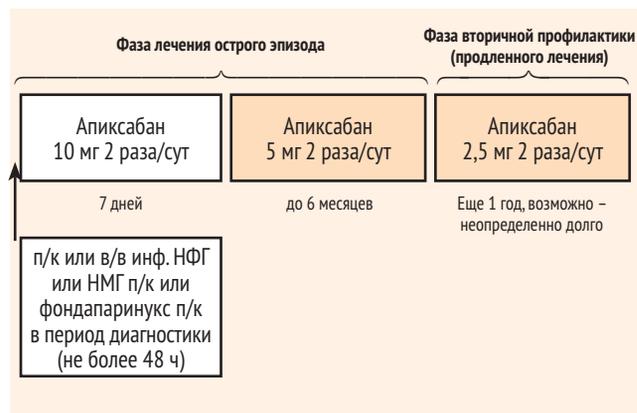
Таким образом, результаты AMPLIFY-EXT подтвердили, что полное прекращение использования антикоагулянта через 6–12 месяцев после первого неспровоцированного эпизода ТГВ и/или ТЭЛА неоправданно, поскольку приводит к возобновлению рецидивирования заболевания. Продление приема перорального антикоагулянта как минимум на год приносит явную дополнительную пользу и позволяет предотвратить отсроченные рецидивы ТГВ и ТЭЛА у значительной части больных. Использование невысокой дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) представляется предпочтительным из-за преимущества по безопасности: частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений фактически не отличается от частоты этих событий при использовании плацебо. Все это позволяет рассматривать апиксабан в качестве приоритетного антикоагулянта для длительного (неопределенно долгого) применения у больных, перенесших ТГВ и/или ТЭЛА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное и безопасное использование прямых антикоагулянтов, предназначенных для приема внутрь, в т. ч. апиксабана, как в лечении больных с острой тромбоэмболией ветвей легочной артерии, так и в качестве средств длительной вторичной профилактики этого состояния к настоящему времени является общепризнанным.

● **Рисунок 7.** Схематичное представление фаз лечения ТЭЛА применительно к использованию апиксабана

● **Figure 7.** Schematic representation of the steps of treatment of pulmonary embolism using apixaban



Доказательная база апиксабана позволяет организовать его преемственное использование на всех этапах ведения больных с тромбоэмболией легочной артерии, используя препарат фактически с первого дня болезни, применив максимальную дозу 20 мг/сут, разбитую на два приема, в течение 7 дней, переходя на прием стандартной лечебной дозы 5 мг 2 раза в день на 6 месяцев, завершив вмешательство длительным, фактически многолетним использованием апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (рис. 7).

Данная статья подготовлена при поддержке компании «ПФайзер». В статье выражено мнение авторов, которое может отличаться от позиции компании «ПФайзер»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756–764.
- Klok F.A., Zondag W., van Kralingen K.W., et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 501–506.
- Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013; 126(832): e13–e21.
- Strickers H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a diagnostic and therapeutic update. *VASA.* 2016; 45: 195–199.
- Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141: Suppl: e419S–e494S.
- Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E., Rosenberg Y., Eby C.S., Deitcher S.R., Cushman M., Moll S., Kessler C.M., Elliott C.G., Paulson R., Wong T., Bauer K.A., Schwartz B.A., Miletic J.P., Bounameaux H., Glynn R.J., for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425–1434.
- Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J., et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 631–639.
- Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1406–1415.
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 2342–2352.
- Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129: 764–772.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 799–808.
- Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
- Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287–1297.
- Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013; 11: 21.
- van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., Dekkers O.M., Klok F.A., Huisman M.V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 320–328.
- Raskob G.E., Gallus A.S., Sanders P., Thompson J.R., Agnelli G., Buller H.R., Cohen A.T., Ramacciotti E., Weitz J.I. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial *Thromb Haemost.* 2015 Dec 10; 115(4).
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709–718.
- Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S. for the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 2010; 363(26): 2499–2510.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699–708.
- Weitz J.I., Lensing A.W., Prins M.H., et al; for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.