

10.21518/2079-701X-2017-7-48-55

М.Ю. ГИЛЯРОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Е.В. КОНСТАНТИНОВА<sup>2</sup>, д.м.н.<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва<sup>1,2</sup> Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

# КАКИМ ОБРАЗОМ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ВЛИЯЮТ НА ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является основной потенциально обратимой причиной госпитальной смертности. В помощь практическому врачу ведущими экспертами разных стран разрабатываются и обновляются рекомендации, в которых анализируются и обобщаются подходы к терапии ТЭЛА. Среди причин положительной динамики исходов у пациентов с ТЭЛА (согласно регистру RIETE) за последние годы рассматриваются усовершенствование диагностических подходов, а также техническое усовершенствование томографических сканеров. Еще одной причиной улучшения исходов пролеченных больных с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА стала оптимизация антикоагулянтной терапии. Появление «новых» оральных антикоагулянтов (НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан) ознаменовало начало качественно нового подхода к терапии ТЭЛА за счет удобства лечения без необходимости регулярного контроля параметров свертывания крови. Помимо появления новых удобных и эффективных препаратов, поменялась и тактика диагностики и терапии пациентов, что нашло отражение в обновленных рекомендациях по ведению пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ESC 2014, ACCP 2016).

**Ключевые слова:** ТЭЛА, антикоагулянты, тромбоэмболия, ривароксабан, дабигатран, апиксабан.

M.Y. GILYAROV<sup>1</sup>, MD, Prof., E.V. KONSTANTINOVA<sup>2</sup>, MD<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov<sup>2</sup> Moscow Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov<sup>1,2</sup> City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow Healthcare Department

HOW NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM AFFECT THE OUTCOME OF THE DISEASE?

Pulmonary embolism (PE) is the key potentially reversible cause of in-hospital mortality. To help the practitioner, leading experts in different countries are developing and updating guidelines which analyze and generalize approaches to the treatment of PE. Recently, among the factors leading to positive dynamics in outcomes of patients with PE (according to the RIETE registry), the researchers have considered improvement of diagnostic techniques as well as technical improvements in tomographic scanners. Another reason for improved outcomes of treated patients with deep vein thrombosis and pulmonary embolism is optimization of anticoagulation therapy. The emergence of “new” oral anticoagulants (NOAC: rivaroxaban, dabigatran, apixaban) marked the beginning of a qualitatively new approach to the treatment of PE characterized by convenience of treatment without the need for regular monitoring of blood coagulation parameters. In addition to the emergence of new convenient and effective drugs, the approach to diagnosis and treatment of patients also changed, as reflected in the updated guidelines for the management of patients with venous thromboembolic complications (ESC 2014, ACCP 2016).

**Keywords:** PE, anticoagulants, thromboembolism, rivaroxaban, dabigatran, apixaban.

**Т**ромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – широко распространенная патология, с которой в повседневной клинической практике сталкиваются врачи различных специальностей. ТЭЛА наблюдается с частотой около 1–2 случаев (по некоторым данным, до 4) на 1 000 населения в год, однако об ее истинной распространенности судить сложно, так как она может становиться причиной внезапной смерти, а у значительной части пациентов протекает бессимптомно [1–3].

Трудности диагностики в ряде случаев обуславливают неверную постановку диагноза при развитии острой ТЭЛА даже значительной степени тяжести, и, напротив, ошибочная трактовка клинических данных может приводить к гипердиагностике заболевания при наличии у пациента иной патологии [4, 5].

В большинстве стран мира по показателям заболеваемости ТЭЛА уступает только инфаркту миокарда и инсульту и является основной потенциально обратимой причиной госпитальной смертности. Риск смерти наиболее высок в первые дни возникновения эпизода острой ТЭЛА [6]. Но и благополучный исход острого периода не всегда означает разрешение проблемы. Одним из возможных осложнений может быть хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ), развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла примерно у 4% пациентов, перенесших ТЭЛА [7, 8]. Тяжелая хроническая ХПЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных.

Являясь в большинстве случаев следствием тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), ТЭЛА может быть

объединена с ТГВ понятием «венозные тромбоземболические осложнения» (ВТЭО). Многие данные о факторах риска и течения ТЭЛА получены в исследованиях и регистрах, проведенных с пациентами с ВТЭО в целом [1–3].

Согласно эпидемиологическим данным, для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов: даже у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, частота ранних повторных эпизодов достигает 2,0% через 2 недели от манифестации первого события, 6,4% к 3 месяцам, 8% к 6 месяцам и до 25% в течение 5 лет. При этом частота рецидивов ВТЭО не зависит от клинической манифестации первого эпизода (то есть одинаковая после ТЭЛА и после ТГВ). Однако у пациентов с ТЭЛА, ВТЭО чаще повторяется как симптоматическая ТЭЛА, тогда как у пациентов после ТГВ – тенденция снова к ТГВ [9–11].

***В большинстве стран мира по показателям заболеваемости ТЭЛА уступает только инфаркту миокарда и инсульту и является основной потенциально обратимой причиной госпитальной смертности***

С учетом высокой распространенности, тенденции к рецидивированию, развития осложнений и высокой стоимости лечения ВТЭО, и особенно ТЭЛА, является серьезной медицинской и социальной проблемой [12, 13].

Для того чтобы помочь практическому врачу принять оптимальное решение в выборе тактики ведения каждого больного, ведущими экспертами разных стран разрабатываются и обновляются рекомендации, в которых анализируются и обобщаются данные доказательной медицины, актуальные на момент их создания [1, 14]. Знание существующих рекомендаций должно упрощать выработку лучшей стратегии ведения конкретного пациента. Однако литературные данные свидетельствуют об отсутствии в реальной клинической практике безоговорочного выполнения рекомендованных экспертами новых диагностических алгоритмов, медикаментозных и хирургических подходов для эффективной терапии и профилактики ВТЭО [15].

## **ДАННЫЕ РЕГИСТРОВ – РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**

Наблюдательные исследования в нашей стране и за рубежом констатируют низкую приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций по назначению, в частности, антикоагулянтной терапии больным с ВТЭО. Так, по данным международного регистра ENDORSE, адекватная профилактика ВТЭО осуществлялась только в 25,9% случаев у больных с наличием показаний или факторами риска в РФ, тогда как в целом во всех участвовавших странах – в 58,5% [16, 17].

Напротив, более широкое внедрение в реальную клиническую практику новых диагностических, терапевтических алгоритмов и новых препаратов для оказания

медицинской помощи пациентам с ТЭЛА ассоциируется с улучшением прогноза и исхода заболевания, как это было, в частности, продемонстрировано в крупнейшем наблюдательном регистре RIETE. В этом многоцентровом регистре за 13 лет было осуществлено проспективное наблюдение 50 782 пациентов с ВТЭО, из которых у 25 456 была диагностирована ТЭЛА. Увеличение темпов активизации и выписки пациентов из стационаров, применение новых фармакологических и интервенционных подходов оказывало достоверное положительное влияние на исходы заболевания и риск развития осложнений [18].

Среди больных, включенных в регистр RIETE, частота смерти по любой причине в период с 2001 по 2005 г. составила 6,6%, а смерти по причине ТЭЛА – 3,3%. В период с 2010 по 2013 г. аналогичные показатели стали существенно ниже и составили соответственно 4,9 и 1,8%. Параллельно наблюдалось относительное снижение на 32% длительности госпитализации с 13,6 до 9,3 дня (за весь период исследования) [18].

Самой очевидной причиной положительной динамики исходов у пациентов с ТЭЛА за годы проведения регистра было совершенствование диагностических подходов с использованием комбинации применения прогностических шкал, измерения уровня D-димера, а также техническое усовершенствование томографических сканеров. Еще одной причиной улучшения исходов пролеченных больных стала оптимизация антикоагулянтной терапии [18, 19].

## **СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ ВТЭО: ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ**

Согласно современным рекомендациям, антикоагулянты являются основой профилактики и лечения ВТЭО благодаря способности подавлять эффекты тромбина и препятствовать образованию фибрина; при этом сформированный тромб может подвергнуться обратному развитию за счет эндогенного фибринолиза. Традиционно терапия ВТЭО вплоть до последнего времени начиналась с назначения парентеральных антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса) с одновременным назначением антагонистов витамина К (АВК), с последующим полным переходом исключительно на АВК.

***Согласно современным рекомендациям, антикоагулянты являются основой профилактики и лечения ВТЭО благодаря способности подавлять эффекты тромбина и препятствовать образованию фибрина; при этом сформированный тромб может подвергнуться обратному развитию за счет эндогенного фибринолиза***

Неудобства проведения терапии ВТЭО, включающей назначение АВК, связаны прежде всего с необходимостью регулярного коагулологического контроля, прово-

димого путем определения международного нормализованного отношения (МНО). При этом важно не только добиться целевых значений МНО в начале подбора дозы, но и поддерживать этот показатель в границах целевого диапазона весь период лечения.

В случаях, когда значения МНО значительно выходят из предполагаемых границ, это может сопровождаться повышением риска серьезных кровотечений (когда МНО становится выше 3,0) или тромбоэмболических осложнений (когда МНО становится ниже 2,0) [20].

**Результаты оценки скорости лизиса тромба показали, что применение ривароксабана с 1-го дня у пациентов с ТЭЛА характеризуется высокой эффективностью лечения, сопоставимой с терапией НМГ/АВК**

Время поддержания МНО в границах целевого диапазона – основной критерий качества лечения АВК. Это время (TTR – time in therapeutic range) подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. При низком TTR применение варфарина может быть опаснее плацебо из-за высоких рисков осложнений.

В исследовании CVRN VTE изучался вопрос влияния качества контроля нахождения МНО в границах целевого диапазона на смертность больных с ТЭЛА в течение года. Было показано, что при значениях TTR около 40–49% риск смерти в ближайший год достоверно увеличивался в 3,8 раза, а при значениях менее 40% он возрастал в 8 раз по сравнению с показателями годовой летальности пациентов, получавших терапию варфарином, при нахождении МНО в границах целевого диапазона не менее 75% [21].

По данным анализа P.M. Erkens с соавт., при лечении пациентов с ВТЭО препаратами группы АВК время нахождения МНО в границах целевого диапазона в первый месяц после начала лечения составляло всего 54%, с 1-го по 3-й месяц – 56%, а с 4-го по 12-й месяц увеличивалось до 75% [22].

При этом чрезвычайно важно как можно скорее добиться адекватной антикоагуляции в первые 3–4 недели терапии пациентов с ВТЭО. Так, по результатам метаанализа JD Douketis с соавт., куда вошло порядка 1 000 пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, было продемонстрировано, что у 58 (6%) пациентов, перенесших эпизод ТГВ или ТЭЛА, развился рецидив ВТЭО, при этом 72% от всех рецидивов произошли в течение первых 3 недель. Еще один метаанализ был проведен в 2013 г., куда вошло 15 рандомизированных клинических исследований (более 27 000 пациентов), результаты которого подтвердили наиболее высокий риск рецидива ВТЭО в первые 3–4 недели терапии антикоагулянтами [23].

Таким образом, сложности практического применения инъекционных низкомолекулярных гепаринов с переходом на АВК в острый период и неудобство варфарина для

длительной профилактики рецидивов ВТЭО стимулировали поиск альтернативных подходов к лечению больных с ВТЭО.

## НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (НОАК)

В результате сформировалась потребность в антикоагулянтах, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали бы лабораторного контроля антикоагуляции. В итоге была разработана группа новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), из которых три препарата одобрены в настоящее время в России к применению: ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Апиксабан и ривароксабан ингибируют Ха-фактор свертывания крови, а дабигатран является прямым ингибитором тромбина.

Преимуществами НОАК по сравнению с варфарином являются: отсутствие ограничений в рационе питания, гораздо меньшая степень взаимодействия с лекарственными препаратами, отсутствие потребности в постоянном коагулологическом мониторинге, отсутствие необходимости в подборе дозы (хотя есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек в случае профилактики инсульта при фибрилляции предсердий). НОАК характеризует простота практического применения – ежедневный однократный (для ривароксабана с 22-го дня лечения ТЭЛА) или двукратный (для дабигатрана и апиксабана) прием фиксированной дозы препарата без необходимости лабораторного контроля. Кроме того, ривароксабан и апиксабан могут применяться в остром периоде с первого дня лечения ТЭЛА или ТГВ без использования низкомолекулярных гепаринов (дабигатран может назначаться только после как минимум 5 дней применения парентеральных антикоагулянтов).

**Сложности практического применения инъекционных низкомолекулярных гепаринов с переходом на АВК в острый период и неудобство варфарина для длительной профилактики рецидивов ВТЭО стимулировали поиск альтернативных подходов к лечению больных с ВТЭО**

В соответствии с принципами доказательной медицины для каждого из НОАК на сегодняшний день зарегистрированы показания к применению в клинической практике у различных групп больных: с неклапанной фибрилляцией предсердий, для лечения и профилактики ВТЭО, для вторичной профилактики сердечно-сосудистой смерти у больных с острым коронарным синдромом (показание зарегистрировано только для ривароксабана) [1, 14, 24, 25].

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ НОАК В ЛЕЧЕНИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТЭЛА

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была показана возможность эффективно-го лечения больных с ВТЭО, включая ТЭЛА, с помощью НОАК и превосходящая безопасность такой терапии в сравнении с хорошо контролируемой терапией НМГ/АВК (что не часто наблюдается в реальной клинической практике) [26–31].

Необходимо отметить, что в РКИ, где изучались апиксабан (AMPLIFY) и дабигатран (RE-COVER I, II), включались как пациенты с изолированным ТГВ, так и пациенты с ТЭЛА – смешанная когорта пациентов [31]. В исследованиях с ривароксабаном (EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE) пациенты с ТГВ и с ТЭЛА изучались в двух отдельных крупных исследованиях, с заранее запланированным анализом объединенных данных (для оценки эффективности и безопасности терапии в целом у пациентов с ВТЭО) [28–30]. Таким образом, исследование EINSTEIN PE является наиболее показательным, поскольку это специально запланированное исследование НОАК (ривароксабана) у пациентов с ТЭЛА, с самой большой выборкой пациентов – всего в исследование включено более 4 800 пациентов. Применение ривароксабана (таблетки 15 мг x 2 р/сут с переходом на 20 мг однократно с 22-го дня) для лечения ТЭЛА было сопоставимо по эффективности с терапией эноксапарином/АВК (инъекции 1 мг/кг массы тела x 2 р/сут с переходом на АВК с целевым МНО 2,0–3,0). При этом частота больших кровотечений была ниже в два раза в группе ривароксабана [29].

Еще одна уникальная особенность и ценность исследования EINSTEIN PE заключается в том, что у части пациентов (n = 400) было предусмотрено изучение степени лизиса тромба через 3 недели терапии (в период высокого риска рецидива ВТЭО), которая оценивалась по данным КТ-ангиографии или сцинтиграфии на этапе включения в исследования и повторно через 21 день. Результаты оценки скорости лизиса тромба показали, что применение ривароксабана с 1-го дня у пациентов с ТЭЛА характеризуется высокой эффективностью лечения, сопоставимой с терапией НМГ/АВК: полный или частичный лизис тромбов к 21-му дню наблюдался у 87% пациентов, у 13% не было выявлено изменений, 0% – отрицательная динамика [32]. Результаты данного исследования позволяют сделать ряд практических выводов: с одной стороны, данное исследование объективно подтвердило, что эффект антикоагулянтной терапии развивается сразу после начала терапии, что подчеркивает важность быстрой постановки диагноза и своевременного начала терапии. С другой стороны, высокая эффективность антикоагулянта позволяет не прибегать к повторным методам визуализации после старта терапии в адекватных дозах, что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с ТЭЛА (за исключением случаев, когда есть объективные причины подозревать рецидив) [1, 14, 29].

В целом результаты РКИ, в которых изучались возможности назначения НОАК в лечении больных с сим-

птомными ВТЭО, включая острую ТЭЛА, показали, что новые антикоагулянты не хуже (в смысле эффективности) и более безопасны в плане риска развития кровотечений, чем стандартные схемы, включающие парентеральные гепарины и АВК.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТЭЛА: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ?

Появление НОАК, эффективных, безопасных и удобных для ежедневного применения как на стационарном, так и на амбулаторном этапе лечения, повлияло на изменение тактики лечения пациентов, что нашло отражение в обновленных Российских, Европейских и Американских рекомендациях по ведению пациентов с ВТЭО (ESC 2014, Ассоциация флебологов России 2015, АССР 2016) [1, 33, 34].

Так, если в Европейских рекомендациях 2008 г. лишь подчеркивалась важность разработки новых антикоагулянтов, которые можно было бы применять без мониторинга лабораторных показателей и коррекции дозы, то в обновленной редакции 2014 г. НОАК рекомендованы для лечения острой ТЭЛА с классом рекомендации I и уровнем доказательности В. Таким образом, новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) получили уровень рекомендации в лечении пациентов с острой ТЭЛА, не уступающий варфарину [1].

***Пациент с неспровоцированной ТЭЛА должен находиться на антикоагулянтной терапии не менее 3 месяцев. Продолжительность терапии зависит от риска развития кровотечений и от наличия у пациента факторов, повышающих риск рецидива ВТЭО***

В России обновленные рекомендации Ассоциации флебологов России, где рассматриваются новые диагностические и терапевтические алгоритмы для пациентов с ТЭЛА, были опубликованы в конце 2015 г., где так же, как и в Европейских рекомендациях, НОАК рассматриваются наряду с АВК (класс рекомендаций I В) в качестве базовой терапии, которая показана всем больным с любым вариантом ТЭЛА [33].

В 2016 г. были опубликованы рекомендации Американского общества торакальных врачей, в которых НОАК рекомендуются как более предпочтительный выбор (класс рекомендаций II В), чем АВК, у пациентов с ТЭЛА или ТГВ, не имеющих злокачественного новообразования [34].

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВТЭО

В каждом конкретном случае ВТЭО сроки терапии антикоагулянтами устанавливаются в зависимости от наличия показаний для дальнейшего лечения или вторичной профилактики и переносимостью уже проведенного лечения, в первую очередь на основании риска



развития геморрагических осложнений. Минимальная длительность антикоагулянтной терапии ВТЭО составляет 3 месяца, а в ряде случаев она проводится более длительно, в частности, при повторном эпизоде проксимального ТГВ или ТЭЛА, при наличии у пациента активной онкологической патологии (табл. 1) [1, 33, 34].

**Таблица 1. Продолжительность антикоагулянтной терапии пациентов с ВТЭО**

Клиническая ситуация	Длительность применения антикоагулянтов
Первый спровоцированный эпизод	3 мес.
Первый неспровоцированный эпизод	3 мес. или дольше (при низком или среднем риске кровотечений)
Повторный неспровоцированный эпизод	Как минимум 3 месяца (при высоком риске кровотечений); у большинства пациентов неопределенно долго
Пациенты с активной онкологической патологией*	3–6 мес. или дольше*

\* Назначаются преимущественно низкомолекулярные гепарины.

Эпизод ВТЭО расценивается как «спровоцированный» при наличии временного или обратимого фактора риска (хирургическая операция, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов, проведение заместительной гормональной терапии) на момент диагноза, и «неспровоцированный» – при его отсутствии [1, 14, 33, 34].

Если временный фактор устранен, продолжительность лечения антикоагулянтами свыше 3 месяцев нецелесообразна, даже если эпизод ВТЭО представлял собой острую ТЭЛА.

Пациент с неспровоцированной ТЭЛА должен находиться на антикоагулянтной терапии не менее 3 месяцев. Продолжительность терапии зависит от риска развития кровотечений и от наличия у пациента факторов, повышающих риск рецидива ВТЭО: эпизод/эпизоды ВТЭО в анамнезе, наличие антифосфолипидного синдрома, наследственная тромбофилия, наличие по данным ультразвукового ангиосканирования остаточного тромбоза в проксимальных венах нижних конечностей. Дополнительным фактором риска рецидива ТЭЛА является сохраняющаяся при выписке из стационара дисфункция правого желудочка по данным эхокардиографии.

У пациентов со вторым неспровоцированным эпизодом ВТЭО рассматривается вопрос о неопределенно долгом применении антикоагулянтов.

При этом вне зависимости от того, на какой срок планируется назначение антикоагулянтной терапии, применение НОАК подразумевает ряд клинических преимуществ для пациентов. Новые антикоагулянты способны обеспечить быстрый и адекватный уровень антикоагуляции с первого дня лечения и в течение неопределенного долгого времени. Быстрый антикоагулянтный эффект

достигается за счет быстрого всасывания препаратов в течение нескольких часов, что также избавляет пациента от необходимости перехода с инъекций на пероральную форму терапии (действительно для ривароксабана и апиксабана, т. к. при применении дабигатрана требуется начальная терапия парентеральными гепаринами). В дальнейшем адекватный антикоагулянтный контроль достигается благодаря широко терапевтическому диапазону НОАК, поэтому максимально исключаются периоды гипо- или гиперкоагуляции, свойственные терапии варфарином.

## ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ

Общие затраты на терапию ВТЭО включают в себя не только стоимость лекарственных препаратов, но и длительность госпитализации. Кроме того, на многих пациентов, особенно молодого и среднего возраста, пребывание в стационаре оказывает негативное психологическое влияние, а многие работающие пациенты стремятся избежать стационарного этапа лечения даже при наличии существенных рисков для собственного здоровья.

До недавнего времени проведение лекарственной терапии пациенту с ВТЭО означало обязательное пребывание в стационаре с введением парентеральных антикоагулянтов и постоянным мониторингом лабораторных показателей при назначении нефракционированного гепарина и АВК. Появление НОАК с возможностью использования фиксированной дозы и без необходимости лабораторного контроля позволяет существенно сократить длительность стационарного этапа лечения [35, 36].

Так, например, данные исследований EINSTEIN, где изучался ривароксабан для лечения ТГВ и ТЭЛА, демонстрируют снижение длительности госпитализации в группе ривароксабана в сравнении с группой традиционной терапии НМГ/АВК (4,1 vs 6,5 дня,  $p = 0,0002$ ) [36].

В обновленных в 2014 г. Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА указана возможность ранней выписки пациента или его амбулаторного лечения, если пациенту может быть обеспечена адекватная антикоагулянтная терапия и соответствующее наблюдение вне стационара (Класс рекомендаций IIa, B) [1].

Однако необходимо помнить, что ранняя выписка из стационара и лечение в амбулаторных условиях возможны только при наличии у пациента низкого риска неблагоприятного исхода. Для его определения у пациента с ТЭЛА были разработаны различные модели и шкалы; наиболее валидированной и широко используемой в настоящее время является шкала PESI (табл. 2) [1, 14, 33]. Пациенты попадают в категорию низкого риска при отсутствии шока или гипотензии при  $sPESI = 0$ , а также без признаков дисфункции правого желудочка и без повышения маркеров повреждения миокарда [1].

Важно отметить, что новые оральные антикоагулянты сделали возможным амбулаторное лечение пациентов с ТЭЛА низкого риска. В настоящее время идет исследова-

ние NoT-PE, где прицельно изучается эффективность и безопасность ривароксана при амбулаторном лечении ТЭЛА [37].

## ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НОАК У ПАЦИЕНТОВ С ТЭЛА

Согласно Европейским рекомендациям, применение НОАК у пациента с ТЭЛА возможно рассматривать только при отсутствии шока или гипотензии – состояниях, при которых рекомендуется тромболитическая терапия (IV) или эмболектомия (IC), что обусловлено высоким риском ранней смерти. Новые оральные антикоагулянты не изучались у пациентов, которые нуждались в тромболитической терапии [1, 33].

В Российском руководстве НОАК рекомендованы для раннего лечения ТЭЛА у гемодинамически стабильных больных, которым не проводилась тромболитическая терапия, не выполнялась тромбэктомия и не был имплантирован кава-фильтр (пациенты с указанными вмешательствами исключались из исследований с новыми оральными антикоагулянтами) [33].

Данные в отношении применения НОАК при этих клинических ситуациях ограничены несколькими небольшими зарубежными и российскими исследованиями, которые скорее могут служить основанием для проведения в дальнейшем крупных РКИ [38, 39].

**Таблица 2. Упрощенная шкала оценки риска 30-дневной смерти PESI**

Параметр	Баллы, упрощенная версия (SPES)
Возраст	1 (>80 лет)
Пак	1
ХСН	1
Хроническая болезнь легких	1
ЧСС > 110/мин	1
Систолическое АД < 100 мм Hg	1
SaO <sub>2</sub> <90%	1

SaO<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ

## РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

Согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии в течение 2014 г., которые на русском языке доступны на сайте Российского кардиологического общества ([www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_esc](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc)), и обновленным рекомендациям Ассоциации фле-




### Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике<sup>1-3</sup>

- ♦ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 23 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ♦ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>

Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азольный противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксана и может применяться с ним одновременно. Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азольной группы или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром или тилоприном) для таблеток 2,5 мг – профилактика венозной тромбоз/эмболии (ВТЭ) у пациентов, подверженных большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг) – для профилактики инсульта и острой ишемической болезни сердца и профилактика предсердий неадекватного размера (для таблеток 15/20 мг) – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоз/эмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТВБ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксану или любому вспомогательному веществу таблеток; наличие или подозрение на активное кровотечение (например, внутреннее кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заблаговременное лечение, протекающее с кровотечениями, ведущими к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (препарат проникает в грудное молоко); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин), сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефронтономными препаратами, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (Фондапарин и др.), пероральными антиагреггантами (аспирин, ацетилсалицилат, дабигатран и др.), кроме случаев, когда терапия проводится с целью или на фоне приема препарата Ксарелто®, или же когда NoT назначается в высоких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; недостаточная непереносимость таблеток или раствора (например, артериальный дефицит кислоты или глюкоза/галактозная мальабсорбция) в связи с наличием в составе таблеток. Дополнительно для таблеток 2,5 мг: широкое течение и нарушения функции печени класса B в С по классификации Чайлд-Пью; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Дополнительно для таблеток 10 мг: широкое течение и нарушения функции печени класса B в С по классификации Чайлд-Пью. Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повышение или острое, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, ишемической или неартериальной желудочно-кишечной язва, наличие злокачественных опухолей и высокий риск кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутреннее кровоизлияние, дискоординированный или предосторожный вариант вена пищевода, артериовенозные мальформации, аневризма сосуда или патология сосуда головного или спинного мозга). **С осторожностью:** – при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной способности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, остром лейкоцитозе, остром лейкоцитозе, остром лейкоцитозе или антипролиферативных препаратов) при наличии язвенной язвы или язвы слизистой оболочки желудка или кишечника, недавно перенесенной язвенной или антипролиферативных препаратов; при наличии язвенной язвы или язвы слизистой оболочки желудка или кишечника, недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах; при наличии кровоточащих или легочных кровотечений в анамнезе – при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксана в плазме крови; – при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–30 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого также пациенты подвержены повышенному риску кровотечения; – при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует избегать применения препарата (например, НПВП, антиагреганты или другие антикоагулянтные средства); – пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азольной группы (например, фетоназолом, итраконазолом, вориконазолом и позоназолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром).

Литература: 1. Patel M, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(9):983-992. doi:10.1056/NEJMoa1107614. 2. Connors AM, et al. XARELTO A Real-World Prospective Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2015;doi:10.1371/journal.pone.0146663. 3. Tamayo S, Peacock F, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacoepidemiology study of 27,467 patients using Rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2016;39(2):66-74. doi:10.1002/clc.22611. 4. Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission, Xarelto (Rivaroxaban) Tablets. Monthly sales June 2016. 5. WHO MedDRA Database. Monthly sales June 2016. 6. LMB.MKT.GM.12.2016.990

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202, [www.pharma.bayer.ru](http://www.pharma.bayer.ru)

бологов России, стандартное лечение эпизода острой ТЭЛА (вопрос о показаниях и проведении тромболитической терапии при остром эпизоде ТЭЛА не обсуждается, так как выходит за рамки данной статьи) включает в себя назначение парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса) на 5–10 дней. Далее к парентеральному введению гепаринов добавляют либо АВК, либо осуществляют переход на дабигатран [1, 14, 33]. Возможно начало терапии с первого дня ривароксабаном или апиксабаном без использования парентеральных антикоагулянтов. Как уже было отмечено выше, в первые 3 недели терапии ВТЭО наблюдается высокий риск повторного рецидива, в этот период ривароксабан назначается в специальной дозе 15 мг 2 раза в день на 21 день, затем 20 мг 1 раз в день на протяжении минимум 3 месяцев.

***В обновленных в 2014 г. Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА указана возможность ранней выписки пациента или его амбулаторного лечения, если пациенту может быть обеспечена адекватная антикоагулянтная терапия и соответствующее наблюдение вне стационара***

В случае необходимости перехода с парентерального антикоагулянта на НОАК дозу ривароксабана, апиксабана или дабигатрана необходимо принять при прекращении инфузии НФГ или в пределах 2 ч до планируемого подкожного введения очередной дозы антикоагулянта (НМГ или фондапаринукса натрия).

Данные наблюдательных исследований показывают, что последние достижения в области подходов к лечению ТЭЛА не сразу отражаются на результатах лечения из-за некоторой инертности внедрения в практику.

Например, на практике может наблюдаться несоблюдение рекомендованных режимов приема препаратов, о чем свидетельствуют данные регистра RIETE. Из 17 194 пациентов, включенных в регистр с 2013 по 2016 г., 1 441 пациент (8,4%) получал в качестве начальной терапии ривароксабан и 81 пациент (0,47%) – апиксабан. Среди 16 123 пациентов, получающих длительную терапию антикоагулянтами, ривароксабан принимали 2 403 (15%) пациента и апиксабан – 315 (2%) пациентов. Результаты анализа показали, что 81,7% пациентов принимали рекомендуемую дневную дозу препарата, и только 78% пациентов следовали двукратному режиму терапии. Пациенты с активным раком или с почечной недостаточностью получали сниженные дозы НОАК. Показательно, что у пациентов, которые принимали НОАК в нерекомендуемых дозах или вне рекомендованного режима кратности приема, наблюдалась статистически значимо более высокая частота рецидивов ВТЭО. При этом у пациентов, которые принимали препараты в дозах ниже, чем рекомендуемые, не было зафиксировано снижения частоты кровотечений [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи различных специальностей постоянно встречаются с проблемой венозных, артериальных и кардиальных тромбозов и тромбоэмболий, основой профилактики и лечения которых являются антикоагулянты.

В связи с необходимостью назначения пациенту с ТЭЛА антикоагулянтной терапии на длительный или даже неопределенно долгий срок препараты с возможностью перорального приема, очевидно, являются препаратами выбора. Еще несколько лет назад пероральная антикоагулянтная терапия подразумевала использование исключительно препаратов группы АВК, особенности практического применения которых создают существенные неудобства в реальной клинической практике.

Новые оральные антикоагулянты в России появились более 6 лет назад и применяются по различным зарегистрированным показаниям для лечения и профилактики венозных и артериальных тромбозов. В 2013 г. ривароксабан был первым НОАК в России, зарегистрированным для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. К настоящему времени накоплен наибольший опыт применения ривароксабана для терапии пациентов с ВТЭО в реальной клинической практике: завершилась программа проспективных наблюдательных исследований ривароксабана в рутинной практике врачей, где было показано, что ривароксабан имеет такой же благоприятный профиль эффективности и безопасности, как в регистрационных исследованиях. Появление «новых» оральных антикоагулянтов (НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан) ознаменовало начало качественно нового подхода к терапии ТЭЛА за счет удобства лечения без использования парентеральных антикоагулянтов и без необходимости регулярного контроля параметров свертывания крови.

***В случае необходимости перехода с парентерального антикоагулянта на НОАК дозу ривароксабана, апиксабана или дабигатрана необходимо принять при прекращении инфузии НФГ или в пределах 2 ч до планируемого подкожного введения очередной дозы антикоагулянта (НМГ или фондапаринукса натрия)***

Помимо появления новых удобных и эффективных препаратов менялась и тактика диагностики и терапии пациентов, что нашло отражение в обновленных рекомендациях по ведению пациентов с ВТЭО (ESC 2014, ACCP 2016) [1, 34]. По данным крупного международного регистра RIETE, в реальной клинической практике с появлением новых подходов к диагностике и лечению, с течением времени существенно в лучшую сторону меняется частота исходов у пациентов с острой ТЭЛА [18, 19].

Таким образом, широкое применение в реальной клинической практике рекомендованных экспертами новых диагностических и лечебных подходов, в частности в отношении применения НОАК в качестве стартовой терапии



у пациентов с ТЭЛА, важно не только с медицинской, но и социальной точки зрения, учитывая широкую распространенность, склонность к рецидивированию, возможные осложнения и стоимость лечения этого заболевания.

Для достижения лучших исходов необходимо соблюдать все особенности применения НОАК в терапии ТЭЛА в отношении не только сроков и длительности назначения препарата, но и рекомендуемых режимов терапии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Konstantinides SV, 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). *European Heart Journal*, 2014, 35: 3033-3080.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 370-372.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4): 756-764.
4. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 831-7.
5. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 1716-22.
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*, 1999, 159: 445-453.
7. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*, 2006, 130(1): 172-175.
8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004, 350(22): 2257-2264.
9. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*, 2010, 376(9757): 2032-2039.
10. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(3): 298-310.
11. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*, 2012, 87(Suppl 1): 63-67.
12. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*, 2010, 38: 495-501.
13. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: Current trends and future projections. *Am J Hematol*, 2011, 86: 217-220.
14. Европейские рекомендации по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014 г. Сайт Российского кардиологического общества [www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_esc](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc).
15. Beyer-Westendorf J et al. Venous thromboembolism prevention and treatment: expanding the rivaroxaban knowledge base with real-life data. *European Heart Journal Supplements*, 2015, 17(Supplement D): D32-D41.
16. Schiro TA, Sakowski J, Romanelli RJ, et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68: 2184-2189.
17. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Распространенность и профилактика тромбозов в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE. *Клиническая Фармакология и Терапия*, 2008, 17(3): 32-40.
18. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 162-70.
19. Konstantinides SV. Trends in Pulmonary Embolism Outcomes. Are We Really Making Progress? *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(2).
20. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e152S-e184S.
21. Fang MC, Fan D, Witt DM et al. The Association of Warfarin Control With Pulmonary Embolism Mortality: The CVRN VTE Study. *Circulation*, 2013, 128: A12186.
22. Erkens PM, ten Cate H, Büller HR, Prins MH. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, 7: e42269.
23. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch intern med*, 2000. 160. 3431-3436.
24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2017 Jan, 70(1): 50. doi: 10.1016/j.rec.2016. 11.033.
25. Российские клинические рекомендации «острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика». *КардиоСоматика*, 2014, Приложение 1: 5-40.
26. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2342-2352.
27. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, 129(7): 764-772.
28. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-2510.
29. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297.
30. Prins MH, Lensing AWA, 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.
31. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
32. Es van J at al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11: 679-685.
33. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2015, 4(вып. 2): 4-52.
34. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 2016, 149(2): 315-352.
35. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*, 2007, 13: 475-486.
36. Margolis et al. Shorter Hospital Stays and Lower Costs for Rivaroxaban Compared With Warfarin for Venous Thrombosis Admissions. *Journal of the American Heart Association*, 2016, 5: e003788.
37. Barco S et al. Home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. Rationale and design of the HoT-PE Trial. *Thromb Haemost*, 2016 Jul 4, 116(1): 191-7.
38. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Баринов В.Е. Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с антагонистами витамина К при длительной терапии венозного тромбоза. *Флебология*, 2016, 10(1): 19-28.
39. Mohsen Sharifi et al. Safe-Dose Thrombolysis Plus Rivaroxaban for Moderate and Severe Pulmonary Embolism: Drip, Drug, and Discharge. *Clin. Cardiol.*, 2014, 37(2): 78-82.
40. Papadakis E et al. DOACs dose adherence during initial and long term VTE management. Practical implications, findings from the RIETE registry. <http://www.gth2017.org/en/showAbstract/546>.