

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

## ТРОМБОЭМБОЛИИ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ФОКУС НА РИВАРОКСАБАН

В аналитической статье представлено современное состояние антикоагулянтной терапии при тромбоэмболии легочной артерии. Отчетливо 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 ривароксабану, доказательная база которого при тромбоэмболии легочной артерии пополнилась в 2017 г. данными исследования EINSTEIN CHOICE. Результаты этого исследования позволяют рассматривать использование дозы ривароксабана 10 мг 1 раз в день как возможность длительной, фактически многолетней профилактики рецидива тромбоэмболии легочной артерии после окончания стандартного курса лечебной антикоагуляции, включающей применение высокой дозы препарата (15 мг 2 раза в день) в течение 3 недель, фактически с момента диагностики болезни, и продолжение в течение 6–12 месяцев приема препарата в дозе 20 мг 1 раз в день. В итоге для многих больных с тромбоэмболией легочной артерии применение ривароксабана в различных дозах без перехода на другой антикоагулянт позволяет полностью закрыть потребность в антитромботическом лечении на разных этапах ведения таких больных.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, лечение, вторичная профилактика, антикоагулянты, ривароксабан.

O.V. AVERKOV, MD, Prof., V.I. VECHORKO, PhD in medicine  
Filatov Municipal Clinical Hospital No.15 of the Moscow Healthcare Department

### MODERN APPROACHES TO ANTICOAGULANT THERAPY OF PULMONARY EMBOLISM: FOCUS ON RIVAROXABAN

The analytical article provides a modern state of the anticoagulant therapy in pulmonary thromboembolism. Major advantages and preferential use of direct selective peroral anticoagulants represented by thrombin inhibitor dabigatran and a Xa factor inhibitors composed of apixaban, edoxaban and rivaroxaban. Attention is focused on rivaroxaban the evidence base of which in pulmonary thromboembolism was widened in 2017 by data of the EINSTEIN CHOICE study. Its results allow considering the use of the rivaroxaban 10 mg 1 time per day as a possibility of long-term, actually many year prevention of the pulmonary thromboembolism after the end of the standard course of the therapeutic anticoagulation involving use of a high dosage of the drug (15 mg 2 times per day) for 3 weeks actually from the moment of the disease diagnostics and continuation for 6-12 months of the drug administration at a dose of 20 mg 1 time per day. As a result for many patients with pulmonary thromboembolism use of rivaroxaban at various dosages without transfer to another coagulant allows considerably satisfying the requirements in antithrombotic therapy at various stages of such patients management.

**Keywords:** pulmonary artery embolism, therapy, secondary prevention, anticoagulants, rivaroxaban.

**Т**ромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) общепризнана как угрожающее жизни состояние [1, 2]. Наиболее драматичное течение ТЭЛА (с падением системного артериального давления и/или развитием обструктивного шока) требует срочного растворения эмболов с использованием внутривенно вводимого тромболитика. При невозможности или неэффективности тромболитика у таких больных уместны попытки разрушения/извлечения тромбоэмболов с помощью внутрисосудистого вмешательства или операции на открытом сердце. К счастью, ТЭЛА подобного течения встречается у немногих больных. В большинстве случаев, менее тяжелых, основу лечения составляет использование антикоагулянтов, направленное на предотвращение рецидива потенциально фатальных эпизодов эмболии. Стандартом антикоагулянтной терапии уже не одно деся-

тилетие считается относительно краткосрочное использование парентерального антикоагулянта в виде нефракционированного (НФГ)/низкомолекулярного гепарина (НМГ) или непрямого ингибитора Ха-фактора фондапаринукса. Почти всегда для продолжения антикоагуляции одновременно с парентеральным препаратом начинается подбор дозы антагониста витамина К (АВК), чаще варфарина, призванного обеспечить защиту от рецидива ТЭЛА в течение нескольких последующих месяцев. Исключение составляет лечение ТЭЛА у больных с активными злокачественными новообразованиями, в котором предпочтение отдается длительному (многомесячному) применению подкожных инъекций дальтепарина. Несмотря на очевидные «ограничения» парентеральных антикоагулянтов (необходимость инъекций и дозирования с учетом веса и функции почек, кровоточивость в

местах инъекций), слабым местом стандартного подхода является использование варфарина и его аналогов, имеющих длинный список недостатков, который определяет сложность их практического длительного применения. Среди этих недостатков: необходимость индивидуально подобрать дозы по показателю коагуляции, многочисленные трудности с дозированием, вызванные генетически предопределенными механизмами, лекарственными и пищевыми взаимодействиями. Повышенный риск кровотечений, в том числе внутримозговых и угрожающих жизни больных, имеет место даже при строгом соблюдении всех требований к применению АВК. Это объясняет стремление свести к минимальной продолжительности использования варфарина и его «одноклассников», достаточно внятно обозначавшееся в недавних рекомендательных документах по ТЭЛА, допускающих минимальную продолжительность антитромботического лечения при «спровоцированной» ТЭЛА в виде 3 месяцев. Обсуждая неотложное лечение ТЭЛА, к недостаткам варфарина и его аналогов следует отнести медленное появление основного эффекта, требующее в первые дни использования АВК «прикрытия» в виде одновременного использования лечебной дозы парентерального антикоагулянта. Дополнительным основанием для совместного применения АВК и одного из подходящих парентеральных антикоагулянтов в начале лечения ТЭЛА является увеличение риска прогрессирования тромбоза в первые дни приема антагониста витамина К, обусловленное более ранним подавлением образования белков-антикоагулянтов, таких как протеин Си протеин S. Прекращение образования многочисленных белков, участвующих в свертывании крови, происходит на 1–2 дня позже.

Перечисленные выше общепризнанные проблемы с использованием АВК стали поводом для внедрения альтернативных подходов к антикоагуляции при ТЭЛА. Эти подходы предоставляют лучшую геморрагическую безопасность, создающую предпосылки для многолетней профилактики рецидива ТЭЛА.

### Современные подходы к антикоагулянтной терапии при ТЭЛА

Основанием для появления альтернативных стандартному режимов антикоагуляции при ТЭЛА стали результаты клинического изучения современных средств, избирательно блокирующих только один из ключевых факторов в системе свертывания крови и предназначенных для длительного приема внутрь. Большинство сравнительных исследований, в которых в качестве мишени выступал стандартный режим (парентеральный антикоагулянт плюс АВК), лишь у части больных имеют в качестве основного критерия включения ТЭЛА. Как правило, в качестве критериев включения используются тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), ТЭЛА или их сочетание, объединяемые в англоязычной литературе термином «венозный тромбоземболизм» (ВТЭ).

Четыре антикоагулянта, предназначенных для приема внутрь, успешно проверены и рекомендованы к применению для начального лечения больных с ТГВ и/или

ТЭЛА. Три из них (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан<sup>1</sup>) прямо (без кофакторов-посредников, каким у всех гепаринов и фондапаринукса является антитромбин III) и избирательно блокируют Ха-фактор системы свертывания крови. Представитель другого класса, дабигатран, связывает тромбин (фактор II), действуя на одном из финальных этапов процесса коагуляции.

Из-за различий в замысле сравнительных исследований использование этих антикоагулянтов при ТЭЛА рекомендуется в виде двух различных подходов. Эдоксабан<sup>1</sup> и дабигатран используются, по сути, вместо АВК (после окончания периода достаточно продолжительной антикоагуляции лечебной дозой НФГ, НМГ или фондапаринукса). Ривароксабан и апиксабан способны заменить и парентеральный антикоагулянт и АВК фактически с момента подтверждения диагноза ТЭЛА. Доказательная база прямых селективных пероральных антикоагулянтов, предлагаемых для лечения ТЭЛА, представлена в *таблице 1*. Примечательно, что только ривароксабан изучался в исследовании, специально предназначенном для оценки эффективности и безопасности у больных с ТЭЛА (у части больных в сочетании с ТГВ, исследование EINSTEIN PE [3]), тогда как все остальные пероральные антикоагулянты изучались в смешанной популяции больных, имевших ТЭЛА или ТГВ (или их сочетание). Режим дозирования ривароксабана (15 мг 2 раза в день в течение 3 недель с переходом на прием 20 мг 1 раз в день) был идентичным в исследованиях EINSTEIN PE и EINSTEIN DVT. Последнее посвящено оценке эффектов ривароксабана у больных с изолированным ТГВ (без ТЭЛА) [4]. Результаты этих двух исследований представлены также в виде объединенных данных 8 282 больных [5]. К настоящему времени это самый большой (по числу больных) набор данных по оценке одного антикоагулянта в остром лечении ВТЭ. Приблизиться к этой цифре смогли в исследовании HOKUSAI-VTE, в котором 8 240 больных с ВТЭ, получавших начальное лечение гепарином не менее 5 дней, переходили либо на эдоксабан<sup>1</sup> (1 раз в день), либо на антагонист витамина К [6]. К настоящему времени эдоксабан является единственным антикоагулянтом (при ВТЭ), обоснованно требующим использования сниженной дозы у части больных (30 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин или весе тела <60 кг), тогда как стандартной дозой для этой клинической ситуации являются 60 мг 1 раз в день. У остальных прямых антикоагулянтов редукция дозы при начальном лечении ВТЭ в связи с нарушенной функцией почек не изучалась, и, следовательно, это не требуется инструкцией по медицинскому применению. Следующим по числу включенных в изучение эффективности и безопасности больных является апиксабан: в исследовании AMPLIFY у 5 395 больных с ВТЭ апиксабан с момента подтверждения ТГВ или ТЭЛА использовался в дозе 10 мг 2 раза в день в течение недели с переходом на прием 5 мг 2 раза в день на длительное время [7]. Наименьшей по числу больных доказательной базой в начальном лечении ВТЭ (и ТЭЛА) среди

<sup>1</sup> Эдоксабан не зарегистрирован для применения на территории РФ.

прямых антикоагулянтов обладает дабигатран. В два последовательно выполненных исследования с почти идентичным замыслом было включено 5 109 больных: 2 564 в исследование RE-COVER [8] и 2 545 в исследование RE-COVER II. Основанием для выполнения еще одного исследования по оценке дабигатрана при остром ВТЭ стала, прежде всего, высокая конкуренция среди предлагаемых для лечения ВТЭ антикоагулянтов. Выполненные с ингибиторами Ха-фактора исследования, упомянутые выше, по числу включенных больных существенно превосходили исследование RE-COVER. Исследование RE-COVER II, представленное через 2 года после публикации данных RE-COVER, подтвердило его результаты и позволило приблизить дабигатран на уровне конкурентов (по числу включенных в сравнение больных). Минимальные отличия в замысле двух исследований RE-COVER заключались в возможности включения во второе исследование больных с активностью печеночных трансаминаз, не превышающей 3 верхних границ нормы (в исследовании RE-COVER нельзя было включать больных с активностью трансаминаз выше 2 верхних границ нормы), и значительное присутствие во втором исследовании больных азиатской расы. Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами в исследованиях с дабигатраном составила в среднем 9 дней (в обеих группах – у получавших АВК и у получавших дабигатран), т. е. использование дабигатрана, как и эдоксабана<sup>1</sup>, началось далеко не с первого дня диагностики ТЭЛА. В объединенном анализе исследований RE-COVER и RE-COVER II, включавших суммарно 5 109 больных с ВТЭ [9], дабигатран не уступал варфарину на уровне главной конечной точки эффективности. Больных с ТЭЛА как поводом для включения в исследования в объединенных данных RE-COVER было всего 1 602: дабигатран получали 795, а варфарин – 807.

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 риска кровотечений [10].

**Обсуждая неотложное лечение ТЭЛА, к недостаткам варфарина и его аналогов следует отнести медленное появление основного эффекта, требующее в первые дни использования АВК «прикрытия» в виде одновременного использования лечебной дозы парентерального антикоагулянта**

В итоге к настоящему времени применение прямых пероральных антикоагулянтов в раннем лечении ТЭЛА входит в большинство действующих рекомендаций и доступно в виде двух различных подходов. Ривароксабан и апиксабан могут быть использованы в качестве единственного антикоагулянта фактически с момента постановки диагноза. Дабигатран и эдоксабан предлагаются как продолжение парентеральной антикоагуляции далеко не с первого дня диагностики ТЭЛА. Как сказано выше, ривароксабан – единственное из обсуждаемых средств, прицельно изученное у больных с ТЭЛА (без смешивания с больными с изолированным ТГВ). Каковы его эффективность и безопасность в исследовании EINSTEIN PE? Лечение ривароксабаном в дозе 15 мг 2 р/сут длительностью 3 недели с переходом на 20 мг 1 р/сут сравнивалось с действующим тогда стандартом лечения ТЭЛА, включающим подкожное введение эноксапарина с последующим приемом АВК. Было включено 4 833 пациента с острой «симптомной» ТЭЛА. Больные получали лечение

**Таблица 1. Основные исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами при начальном лечении ВТЭ**

Препарат	Исследование	Как долго	Эффективность (рецидив ВТЭ)			Безопасность (крупные кровотечения)		
			Прямой АК (% , n/n)	НМГ/АВК (% , n/n)	Относит. риск (95% ДИ)	Прямой АК (% , n/n)	НМГ/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)

АК – антикоагулянт, НМГ – низкомолекулярный гепарин, АВК – антагонист витамина К, ДИ – доверительный интервал.

3, 6 или 12 месяцев (на усмотрение врача). В итоге ривароксабан продемонстрировал сходную с действующим в тот период стандартом терапии эффективность. Основная конечная точка, за которую была принята комбинация симптомного ТГВ, нефатальной или фатальной ТЭЛА, составила 2,1% при использовании ривароксабана и 1,8% при «стандартном» лечении ( $p = 0,003$  для проверки гипотезы не меньшей эффективности). При сравнении безопасности оцененных в EINSTEIN PE подходов (основная конечная точка при оценке безопасности – сочетание крупных и небольших, но клинически значимых кровотечений) она была также сходной. Частота таких кровотечений – 10,3 и 11,4% в группах ривароксабана и стандартного лечения соответственно ( $p = 0,23$ ). Для принятия решения о возможности использования ривароксабана в практике крайне важно, что при его использовании выявлено двукратное, статистически значимое снижение риска крупных кровотечений по сравнению с применением действующего в тот период стандарта антикоагуляции. Частота таких событий в период лечения составила 1,1 и 2,2% соответственно ( $p = 0,003$ ).

### Какова продолжительность лечебной антикоагуляции при ТЭЛА и что происходит после ее прекращения?

Считается, что при так называемой спровоцированной ТЭЛА (с очевидным предрасполагающим фактором в виде обездвиженности, вызванной оперативным вмешательством, травмой или тяжелым заболеванием, беременности или приема пероральных контрацептивов) можно ограничиться 3–6 месяцами агрессивного лечения. При неспровоцированной ТЭЛА, рецидивирующем течении (повторные эпизоды ТГВ или ТЭЛА) следует рассматривать более продолжительное (многолетнее и даже пожизненное) лечение. При оценке прямых пероральных антикоагулянтов для лечения ВТЭ (табл. 1) использование их было жестко ограничено 6 месяцами в случаях с дабигатраном и апиксабаном. Ривароксабан и эдоксабан изучались в условиях, более близких к реальной практике. В них решение о времени прекращения принималось врачом, но не должно было быть менее 3 месяцев (при отсутствии осложнений лечения) и более 12 месяцев. Особую категорию составляют больные со злокачественными новообразованиями, спровоцировавшими ТЭЛА. У них использование антикоагулянта, при отсутствии противопоказаний, должно продолжаться до излечения опухоли (или до смерти).

Стремление прекратить лечебную антикоагуляцию через какое-то время после острого эпизода ТЭЛА объясняется тем, что максимальная угроза рецидива приходится на первые месяцы болезни и риск таких рецидивов прогрессивно уменьшается со временем, особенно после спровоцированных ТЭЛА или ТГВ (что объясняется устранением фактора, спровоцировавшего тромбоз). В случае продолжения антикоагулянтного лечения, особенно с помощью АВК, сохраняется угроза крупных кровотечений, и в какой-то временной точке риск навредить больному, вызвав у него кровотечение, становится неприемлемым при соотнесении его с потенциальной пользой антикоагуляции (в виде снижения риска повторного эпизода ВТЭ).



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

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>

**Ксарелто®**  
РИВАРОКСАБАН

**КСАРЕЛТО®** Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микропленочностью. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** – профилактика инсульта и системного тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неэкстремального происхождения – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговые кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения), порок сердца или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутримозговые кровоизлияния, диагностированной или предполагаемой варикоз вены пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (доксапанин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлен); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в анамнезе) при венозной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоктазии или легочном кровотечении (в анамнезе), при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антигиперкоагулянтные средства); Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системную терапию противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения или анемии. Гематологические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением концентрации в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы Тромбоцитопения, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение гемоглобина (включая лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десны, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение гемоглобина (включая лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая слабость, актецию), кровоизлияние после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), избыточная гематома при ушибе, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головная боль, головокружение, повышение температуры тела, увеличение отека (включая подкожный и мышечный), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровокараканье, зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, временное снижение артериального давления, гематома. \* зарегистрировано после большого количества операций. \*\* регистрировалось при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.07.2017. Юридическое лицо, на имя которого выдан регистрационный удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. Производителю: Байер Фарма АГ, Германия или Байер Хелсхер Мануфакчуринг С.р.Л., Италия. Отсутствует по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

**Литература:** 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 882-91. 2. Carrm J., Amanapo P., Haas S. et al. XANTUS A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention. Atrial Fibrillation Eur Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv38. 3. Tomasz S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63-8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Ксарелто® производится на основе базисных IMS Health MIDAS. Объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS. Database. Monthly Sales January 2017.

LRU.MKT.06.2017.0295

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

### Каковы возможности продленного использования антикоагулянтов после ТЭЛА?

Обозначенное в исследованиях преимущество прямых пероральных антикоагулянтов перед АВК (в виде тенденции или явного снижения риска крупных кровотечений) в остром периоде создало условия для оценки эффективности и безопасности продолжения их использования (в лечебных дозах) на более длительное время.

**Стремление прекратить лечебную антикоагуляцию через какое-то время после остро́го эпизода ТЭЛА объясняется тем, что максимальная угроза рецидива приходится на первые месяцы болезни и риск таких рецидивов прогрессивно уменьшается со временем, особенно после спровоцированных ТЭЛА или ТГВ (что объясняется устранением фактора, спровоцировавшего тромбоз)**

Отсутствие жестких требований к срокам лечебной антикоагуляции после первого неспровоцированного эпизода ВТЭ позволило провести целую серию исследований с продленным использованием прямых пероральных антикоагулянтов, сравнивая их уже не с активным стандартным лечением (внятно обозначенного «стандарта» для длительности терапии нет), а с плацебо. Результаты этих исследований сжато представлены в *таблице 2*. Наличие группы плацебо позволило оценить частоту рецидива ВТЭ у больных, которым, согласно рекомендациям того времени, допускалось прекратить антикоагулянтную терапию. Она оказалась достаточно высокой (*табл. 2*): 5,6% за 6 месяцев в исследовании RE-SONATE [11], 7,1% за 6–12 месяцев в исследовании EINSTEIN Extension и 8,8% за 12 месяцев в исследовании AMPLIFY Extension [12]. Доказательная база дабигатрана в области продленного лечения ВТЭ отличается от доказательной базы других антикоагулянтов наличием двух исследований, одно из которых, RE-MEDY, посвящено сравнению лечеб-

ной дозы дабигатрана не с плацебо, а с АВК. Дабигатран немного уступал варфарину при сравнении эффективности, но был ожидаемо лучше в геморрагической безопасности (*табл. 2*). Важной особенностью исследования с аписабаном была оценка дозы препарата, ранее изученной только у больных с фибрилляцией предсердий (с нарушенной функцией почек, в старческом возрасте или имевших низкую массу тела). Именно эта доза оказалась наиболее привлекательной для длительной терапии после ВТЭ. Частота крупных кровотечений при ее применении была количественно ниже, чем при использовании плацебо и дозы 5 мг 2 раза в день (*табл. 2*).

Наконец, сравнение лечебной дозы ривароксабана (20 мг 1 раз в день) с плацебо у больных ВТЭ, закончивших курс лечебной антикоагуляции стандартной продолжительности, в исследовании EINSTEIN Extension показало возможность существенного снижения риска рецидива ВТЭ при сопоставимом с контрольной группой риске крупных кровотечений (*табл. 2*). За период лечения длительностью 6–12 месяцев рецидив ВТЭ произошёл у 42 (7,1%) больных в группе плацебо и только у 8 (1,3%) в группе ривароксабана. Снижение относительного риска составило 82%. Важно, что число рецидивов ВТЭ в течение первого месяца после отмены ривароксабана/плацебо было одинаковым – по 6 в каждой группе. Крупные кровотечения за 12 месяцев лечения отмечены только у 4 (0,7%) больных, получавших ривароксабан. Ни одно из них не было смертельным или внутримозговым. В группе плацебо умерли 2 больных (0,3%), а в группе ривароксабана 1 (0,2%).

Возможность оптимального 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), для ривароксабана была проверена в специально организованном исследовании EINSTEIN CHOICE, представленном и опубликованном в 2017 г. [13]. Важной особенностью данного исследования, в которое включено 3 365 больных, было лечение ацетилсалицило-

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

Антикоагулянт	Исследование	N	Сравниваемое лечение	Длительность лечения (мес.)	Сравнение	
					эффективности	безопасности
Дабигатран	RE-MEDY	2856	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%
	RE-SONATE	1343	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	1197	Ривароксабан 20 мг 1 раз и плацебо	6 или 12	Рецидивы ВТЭ: ривароксабан 1,3% и плацебо 7,1%	Крупные кровотечения 0,7%: ривароксабан и плацебо 0
Аписабан	AMPLIFY Extension	2486	Аписабан 5 мг 2 раза и плацебо	12	Рецидивы ВТЭ и смерть: аписабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: аписабан 0,2%, плацебо 0,5%
			Аписабан 2,5 мг 2 раза и плацебо		Рецидивы ВТЭ и смерть: аписабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: аписабан 0,1%, плацебо 0,5%

вой кислотой в дозе 100 мг в группе сравнения, а в двух других группах больные получали ривароксабан 20 мг 1 р/сут (режим, обозначенный инструкцией по применению препарата для вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА) и «экспериментальную» для данной клинической ситуации дозу ривароксабана 10 мг 1 раз в день (данная доза ривароксабана на момент публикации статьи не зарегистрирована для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА).

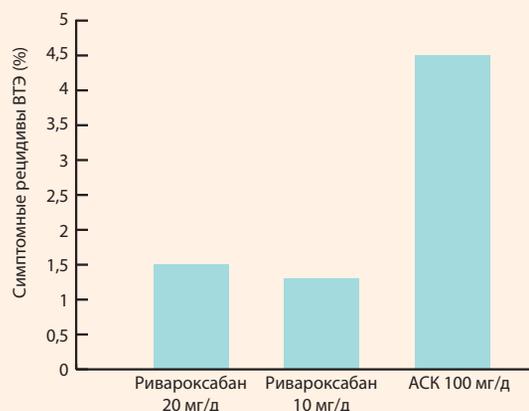
**Обозначенное в исследованиях преимущество прямых пероральных антикоагулянтов перед АВК при лечении ВТЭ в остром периоде создало условия для оценки эффективности и безопасности продолжения их использования на более длительное время**

Ацетилсалициловая кислота как средство сравнения была выбрана не случайно. В последние годы обозначилась возможность использования этого средства в качестве вторичной профилактики рецидива ВТЭ у больных, прекративших антикоагулянтную терапию. По итогам проведенного исследования стали очевидными ущербность такого подхода и возможность успешного длительного использования ривароксабана. Обе дозы ривароксабана (20 и 10 мг в день) значительно превосходили ацетилсалициловую кислоту по эффективности (рис.), снижая риск ВТЭ на 66 и 74% соответственно, и не уступали ей в геморрагической безопасности (во всех группах сравнения наблюдалась очень низкая частота развития крупных кровотечений – 0,5% в группе ривароксабана 20 мг, 0,4% – в группе ривароксабана 10 мг и 0,3% – в группе ацетилсалициловой кислоты).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование прямых антикоагулянтов, предназначенных для приема внутрь, в том числе ривароксабана, как в лечении больных с острой тромбозомболией ветвей легочной артерии, так и в качестве средств длительной

**Рисунок . Сравнение ацетилсалициловой кислоты 100 мг и двух доз ривароксабана в отношении главной конечной точки эффективности (симптомный эпизод ВТЭ или смерть от ТЭЛА) в исследовании EINSTEIN CHOICE**



Для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА зарегистрирован ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки.

вторичной профилактики этого состояния к настоящему времени является стандартным лечением. Доказательная база ривароксабана представляет возможность использовать препарат фактически с первого дня диагностики тромбозомболии легочной артерии, применяя максимальную дозу 30 мг/сут (по 15 мг 2 раза в день) и переходя на прием стандартной лечебной дозы 20 мг на несколько месяцев, угрожаемых высоким риском рецидива эмболии. В 2017 г. обозначена возможность продления этого профилактического лечения на более длительный, при необходимости многолетний, срок за счет доказательства эффективности и приемлемой геморрагической безопасности ривароксабана 10 мг и 20 мг в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (не рекомендуется применять ривароксабан 10 мг для длительной профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА до регистрации соответствующего показания).

## ЛИТЕРАТУРА

- 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: 756-764
- Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, 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.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-2510.
- Prins MH, Lensing AW, 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.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1406-1415.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 2342-2352.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, 129: 764-772.
- van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. 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.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, 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.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368: 699-708.
- Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, 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.