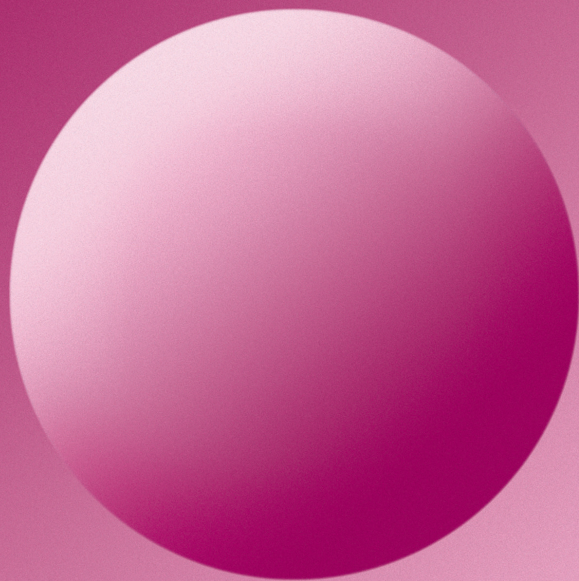


# АТМОСФЕРА

*Atmosphere*

НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ



Нюансы и алгоритмы антикоагулянтной  
терапии венозных тромбоэмболических  
осложнений на всех этапах лечения.  
Позиции апиксабана

*Р.М. Линчак*

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НОВОСТИ • ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ

# Нюансы и алгоритмы антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений на всех этапах лечения. Позиции апиксабана

*Р.М. Линчак*

В статье представлены современные принципы медикаментозного лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в общей когорте больных и у пациентов с онкозаболеваниями, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований, исследований реальной клинической практики, их метаанализах и отраженные в руководствах в виде рекомендаций профессиональных врачебных сообществ. В этом аспекте отдельно рассматриваются позиции апиксабана, его доказательная база по сравнению как с традиционной схемой терапии, так и с другими прямыми оральными антикоагулянтами.

**Ключевые слова:** венозные тромбоэмболические осложнения, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан.

Венозный тромбоз (ВТ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), традиционно объединяемые понятием “венозные тромбоэмболические осложнения” (ВТЭО), остаются в зоне повышенного внимания специалистов самого разного профиля. Высокая частота в популяции, зачастую скрытый характер течения, неспецифичность симптоматики, затрудняющие своевременную диагностику и лечение, высокая летальность, в ряде случаев – молниеносное и/или фатальное развитие ситуации определяют высокую медицинскую и социальную значимость проблемы [1, 2].

**Руслан Михайлович Линчак** – докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” МЗ РФ, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Москва.

Контактная информация: [ruslanlinchak@mail.ru](mailto:ruslanlinchak@mail.ru)

Из всех существующих в настоящее время методов консервативного и/или хирургического, в том числе эндоваскулярного, лечения пациентов с ВТЭО назначение антикоагулянтов является краеугольным камнем терапии и вторичной профилактики подобных осложнений [3, 4]. Современные клинические руководства европейских и отечественных экспертов предписывают незамедлительное назначение антикоагулянтов всем больным с ТЭЛА независимо от наличия гемодинамической нестабильности еще в процессе диагностического поиска (класс и уровень доказательности IC) [4, 5].

### **Алгоритмы антикоагулянтной терапии у больных с ВТЭО в остром периоде**

На протяжении нескольких десятилетий классической схемой лечения и вторичной профилактики ВТЭО являлось назначение на срок до 5–7 дней одного из парентеральных антикоагулянтов (нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярный гепарин (НМГ) или ингибитор Ха-фактора фондапаринукс) с последующим переходом на пероральный прием антагониста витамина К (АВК, чаще всего – варфарина) под лабораторным контролем его эффективности в течение нескольких месяцев.

В отсутствие альтернативы приходилось считаться с наличием множества слабых и неудобных с практической точки зрения позиций данной схемы: для варфарина – необходимостью лабораторного контроля, сложностью дозирования и низкой частотой достижения его эффективности вследствие большого количества взаимодействий с пищевыми продуктами и лекарствами, в ряде случаев – генетической предрасположенностью, узким терапевтическим окном; для НМГ – необходимостью корректировать дозировку в зависимости от массы тела и функции почек, риском развития тромбоцитопении и кровотечений [6].

Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), лишенных большинства из вышеперечисленных недостатков АВК, а значит, более удобных в применении, потребовало ответить на ключевой вопрос с позиций доказательной медицины – подтвердить как минимум не худшую их эффективность и безопасность по сравнению с традиционной схемой лечения ВТЭО. К настоящему времени все зарегистрированные в России ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) были протестированы в рамках крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) в сопоставлении с НМГ (НФГ) + АВК (табл. 1).

Дизайн исследований с дабигатраном (RE-COVER [7], RE-COVER II [8]) и апиксабаном (AMPLIFY [9]) соответствовал классическому алгоритму медицины доказательств с применением слепого контроля, тогда как испытания с ривароксабаном (EINSTEIN-DVT [10] и EINSTEIN-PE [11]) носили открытый характер.

**Таблица 1.** Результаты сравнения ПОАК с традиционной схемой (НМГ или НФГ + АВК) у больных с ВТЭО в остром периоде

| Препарат     | Исследование | Дизайн         | Количество больных, n | Длительность, мес | ПОАК vs препарат сравнения (частота (%) и уровень значимости (p)) |                                       |
|--------------|--------------|----------------|-----------------------|-------------------|---|---------------------------------------|
|              |              |                |                       |                   | эффективность (повторные фатальные и нефатальные ВТЭО)*           | безопасность (большие кровотечения)** |
| Дабигатран   | RE-COVER     | Двойное слепое | 2564                  | 6                 | Не хуже (2,4 vs 2,1; p < 0,001)                                   | Сопоставимы (1,6 vs 1,9; p = 0,38)    |
|              | RE-COVER II  | Двойное слепое | 2568                  | 6                 | Не хуже (2,4 vs 2,2; p < 0,001)                                   | Сопоставимы (1,2 vs 1,7; p = 0,24)    |
| Ривароксабан | EINSTEIN-DVT | Открытое       | 3449                  | 3–12              | Не хуже (2,1 vs 3,0; p < 0,001)                                   | Сопоставимы (0,8 vs 1,2; p = 0,21)    |
|              | EINSTEIN-PE  | Открытое       | 4832                  | 3–12              | Не хуже (2,1 vs 1,8; p < 0,001)                                   | Значимо лучше (1,1 vs 2,2; p = 0,003) |
| Апиксабан    | AMPLIFY      | Двойное слепое | 5395                  | 6                 | Не хуже (2,3 vs 2,7; p < 0,001)                                   | Значимо лучше (0,6 vs 1,8; p < 0,001) |

\* p для сравнения в анализе “non-inferiority” (не хуже).  
 \*\* p для сравнения в анализе “superiority” (лучше).

Имеются некоторые различия в тактике назначения разных ПОАК в данных РКИ. Так, согласно проекту исследований группы RE-COVER, дабигатран назначался пациентам только после 5 дней введения парентерального антикоагулянта, тогда как ривароксабан и апиксабан могли быть назначены с первого дня ВТЭО. Правда, и для двух последних препаратов, согласно протоколу исследований, допускалось применение НМГ в течение до 36–48 ч до момента верификации диагноза. Как известно, фармакодинамические профили ПОАК и НМГ очень схожи, препараты достигают пика концентрации в крови в течение 2 ч, их период полувыведения колеблется в диапазоне 8–12 ч, что делает назначение ПОАК с первых часов, безусловно, оправданным [12].

Следует также обратить внимание на различную продолжительность перорального приема ксабанов в высоких дозах в острую фазу терапии ВТЭО, что важно с практической точки зрения и в первую очередь из соображений безопасности. Аписабан в РКИ AMPLIFY назначался в дозе 10 мг дважды в день в течение первых 7 дней, после чего, фактически к моменту выписки из стационара большинства больных, дозировка препарата уменьшалась вдвое. Протокол группы исследований EINSTEIN предусматривал назначение ривароксабана в повышенной дозировке (15 мг дважды в день) на протяжении 21 дня с последующим переходом на однократный прием препарата 20 мг. Такая схема делает практически неизбежным продолжение его приема в высоких дозах на амбулаторном этапе, что увеличивает риски кровотечений и ограничивает возможность своевременной неотложной медицинской помощи.

Все ПОАК продемонстрировали сходную эффективность с традиционной схемой лечения ВТЭО в остром периоде, оцененную по частоте повторных тромбоэмболических событий. Аписабан (у больных с ВТ и/или ТЭЛА) и ривароксабан (у больных с ТЭЛА, но не с ВТ) оказались безопаснее препарата сравнения, продемонстрировав достоверно более низкую частоту больших кровотечений. Метаанализ всех исследований показал, что ПОАК как класс не уступают по эффективности классическому применению НМГ (НФГ) с АВК, а по безопасности – превосходят [13].

С учетом полученных данных в случае, если антикоагулянтная терапия начинается у пациентов с ТЭЛА, которые подходят для назначения ПОАК (аписабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) (2019) считают их применение предпочтительным в сравнении с АВК (класс и уровень доказательности IA) [4].

До недавнего времени не было единого подхода к определению продолжительности острого периода в лечении ВТЭО даже среди экспертов профессиональных сообществ. Как правило, он колебался между 3 и 6 мес, однако в последних рекомендациях европейских (ESC 2019 г. [4]) и североамериканских (CHEST 2016 г. [14]) экспертов этот период ограничивается 3 мес. Именно в течение этого времени (3 мес) антикоагулянты должны быть назначены всем пациентам с ВТЭО при отсутствии противопоказаний (самый высокий класс и уровень доказательности – IA).

### **Позиции аписабана в терапии ВТ и ТЭЛА в остром периоде**

**Данные рандомизированных клинических исследований.** В крупное многоцентровое исследование AMPLIFY [9] было включено 5395 пациентов



старше 18 лет с ВТЭО, разделенных на основную (прием аписабана в начальной дозе 10 мг дважды в сутки с уменьшением дозировки через 7 дней до 5 мг дважды в сутки) и контрольную группы (эноксапарин подкожно не менее 5 дней с переходом на варфарин под контролем международного нормализованного отношения). У 65,5% испытуемых был диагностирован изолированный ВТ, у 25,2% – ТЭЛА, у оставшихся 9,3% была верифицирована ТЭЛА на фоне ВТ.

Первичной конечной точкой эффективности была определена частота фатальных и нефатальных рецидивов ВТЭО, а исходной задачей – подтвердить как минимум не меньшую эффективность аписабана (гипотеза non-inferiority). Частота данной точки в основной (2,3%) и контрольной группах (2,7%;  $p < 0,001$  для non-inferiority) была сопоставимой, что подтвердило гипотезу о сопоставимой эффективности двух стратегий лечения.

Оценка безопасности осуществлялась по первичной (частота больших кровотечений) и вторичной конечной точкам (комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК)), используя гипотезу superiority. Аписабан оказался единственным из всех ПОАК, который достиг превосходства по обоим конечным точкам безопасности. Снижение относительного риска (ОР) больших кровотечений по сравнению с НМГ/АВК составило 69%, комбинации больших кровотечений и КЗНК – 56%.

Проведенные впоследствии субанализы данного исследования в подгруппах лиц разного пола, возраста, массы тела, функции почек, сочетания ВТ и ТЭЛА, назначения или неназначения на ранних этапах НМГ не выявили различий эффективности и безопасности по сравнению с общей выборкой.

Особый интерес представляют результаты дополнительного анализа, направленного на сравнение результатов двух стратегий лечения на разных этапах исследования – на 7-й, 21-й и 90-й день от рандомизации [15]. Несмотря на идентичность фармакодинамического профиля ПОАК и НМГ, некоторыми исследователями высказывались опасения относительно того, будет ли достаточной эффективность таблетированных препаратов, особенно в первые дни ВТЭО. Кроме того, многолетний клинический опыт начала антикоагулянтной терапии с парентерального введения препаратов в отделениях интенсивной терапии также склонял чашу весов в сторону традиционного метода. Тем не менее было убедительно продемонстрировано, что к 7-му дню от рандомизации аписабан не уступает в эффективности схеме НМГ + АВК, частота фатальных и нефатальных рецидивов ВТЭО составила 0,7 и 0,9% соответственно ( $p > 0,05$ ). Более того, к этому периоду частота больших кровотечений в группе аписабана была существенно меньше, чем в контрольной группе (0,1 против 0,6%;  $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о его достоверно лучшем профиле

безопасности. Аналогичные результаты были получены и в более поздние сроки наблюдения.

**Данные исследований реальной клинической практики, баз данных и регистров.** В последние годы появилось огромное количество публикаций, отражающих результаты применения ПОАК в условиях реальной клинической практики (РКП), в первую очередь у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и в меньшей степени с ВТЭО. Появление этих публикаций стало следствием нескольких причин. С одной стороны, отчетливо проявились недостатки РКИ, основным из которых является включение выборочной группы больных, выпадающих под жесткие критерии включения и исключения и вследствие этого по своим характеристикам существенно отличающихся от пациентов реальной практики. С другой стороны, информатизация системы здравоохранения в развитых странах, формирование больших массивов данных, появление множества доступных гаджетов, мониторирующих основные физиологические функции человека, позволили без особых временных и ресурсных усилий получить ряд дополнительных важных параметров для их системного анализа.

Как и у любого другого вида исследований, у исследований РКП есть свои достоинства и недостатки [16]. К последним следует отнести ограниченность исходных характеристик, по которым пациенты включаются в исследование, невозможность оценить, по каким критериям первоначально было принято решение назначить тот или иной препарат, недостаточность данных о сопутствующей патологии, трудность жесткой валидации конечных точек. Указанные недостатки эксперты во многом пытаются нивелировать применением современных специальных методов статистики – propensity score matching (псевдорандомизация), когда определенному пациенту основной группы подбирают максимально близкую по всем анализируемым характеристикам пару из группы контроля. В числе сильных сторон РКП – включение пациентов из реальной практики, большие массивы данных, минимальные финансовые затраты и возможность получить ответы на вопросы, не поднимающиеся в рамках РКИ.

Как правило, первым вопросом, который изучается в рамках РКП, является проверка гипотезы о том, совпадают ли данные, полученные в реальной практике, с результатами рандомизированных исследований. В крупное популяционное исследование амбулаторной практики США, выполненное D. Weycker et al. (2019) и задуманное с целью сравнить эффективность и безопасность апикабана по сравнению с варфарином, было включено 35 756 пациентов, перенесших ВТЭО [17]. По истечении периода наблюдения было отмечено, что применение апикабана сопровождалось достоверным уменьшением относительного риска рецидива ВТЭО на 20% (отношение шансов (ОШ) 0,80;

95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,91), крупных кровотечений на 25% (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,64–0,87), а также комбинации больших и клинически значимых небольших кровотечений на 23% (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,71–0,83). Данные выводы полностью согласовались с результатами проведенного ранее РКИ AMPLIFY.

Еще одним вопросом, чрезвычайно важным с практической точки зрения, часто тестируемым в рамках РКП, является прямое сравнение различных ПОАК. По сути, результаты обсервационных исследований на сегодняшний день являются единственным источником информации по этому поводу. G.K. Dawwas et al. (2019) выполнили ретроспективный анализ данных 15254 пациентов с ВТЭО из баз страховых компаний США Truven Health MarketScan и Medicare в период с 01.01.2014 по 31.12.2016 г. [18]. Было установлено, что применение аписабана имело статистически значимо меньший риск рецидива ВТЭО по сравнению с ривароксабаном (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,24–0,55;  $p < 0,0001$ ). При анализе подгрупп было показано, что эта тенденция сохранялась у пациентов вне зависимости от наличия активного онкологического заболевания, функции почек, возраста (моложе и старше 65 лет), в случае спровоцированных и неспровоцированных ВТЭО, наличия ТЭЛА или ВТ, сроков возникновения осложнения и сроков лечения. Анализ наступления первичной точки безопасности – частоты большого кровотечения – также показал достоверное преимущество аписабана над ривароксабаном (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,37–0,82;  $p = 0,0031$ ).

В крупный метаанализ исследований реальной клинической практики, выполненный под руководством M.R. Aryal et al. (2019), был включен 24041 больной старше 18 лет, перенесший эпизод ВТЭО [19]. Основной задачей всех испытаний ставилось прямое сравнение эффективности и безопасности аписабана и ривароксабана у данной когорты пациентов. Как и в РКИ, в качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана частота рецидива ВТЭО в течение первых 6 мес, первичной точки безопасности – частота больших кровотечений. Дополнительно анализировались КЗНК. В результате анализа было установлено, что рецидив ВТЭО произошел у 56 из 4897 пациентов (1,14%) в группе аписабана и у 258 из 19144 пациентов (1,35%) в группе ривароксабана (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,67–1,19;  $p = 0,45$ ). Большое кровотечение было выявлено у 85 из 11559 пациентов (0,74%) в группе аписабана и у 350 из 33909 пациентов (1,03%) в группе ривароксабана (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,58–0,93;  $p < 0,01$ ). Клинически значимое небольшое кровотечение произошло у 169 из 3417 пациентов (4,95%) в группе аписабана и у 1094 из 12475 пациентов (8,77%) в группе ривароксабана (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,50–0,70;  $p < 0,01$ ). Ав-



торами сделан вывод, что в условиях реальной практики применение обоих ингибиторов Ха-фактора одинаково эффективно предупреждает повторный эпизод ВТ и/или ТЭЛА, однако апиксабан обладает достоверно лучшей безопасностью, что проявляется в значимом снижении частоты кровотечений по сравнению с ривароксабаном.

Интересно, что аналогичные данные, свидетельствующие о большей безопасности апиксабана по сравнению с ривароксабаном, были получены в многочисленных исследованиях РКП, проводившихся в разных странах мира у больных с другим тромбоз-ассоциированным состоянием – ФП [20–23].

### **Факторы, определяющие длительность назначения антикоагулянтов при ВТЭО**

Наблюдения за пациентами в течение нескольких лет после перенесенных ВТ или ТЭЛА в серии клинических испытаний показали, что у ряда больных, несмотря на отсутствие формальных показаний для антикоагуляции, регистрируются повторные случаи ВТЭО. Метаанализ 18 исследований с включением 7115 больных с неспровоцированным первым эпизодом ВТЭО продемонстрировал, что кумулятивная частота рецидива ВТЭО составила 16% (95% ДИ 13–19%) в течение 2 первых лет, 25% (95% ДИ 21–29%) в течение 5 лет и 36% (95% ДИ 28–45%) на протяжении 10 лет после отмены антикоагулянта [24]. Эти данные привели исследователей к выводу о необходимости стратификации риска повторных эпизодов ВТЭО и пролонгации антикоагулянтной терапии у лиц высокого риска.

Несмотря на наличие ряда РКИ, изучавших режимы и длительность проведения вторичной профилактики ВТЭО, в этой стратегии до сих пор наблюдается множество открытых вопросов. У больных с более изученными, чем ВТЭО, с точки зрения доказательной медицины тромбоз-ассоциированными состояниями – ФП или острым коронарным синдромом – подходы к агрессивности и продолжительности антитромботической терапии основываются на соотношении рисков тромботических событий, с одной стороны, и кровотечений – с другой, оцененных по специальным валидированным шкалам. Появление в последней версии клинического руководства ESC 2019 г. по диагностике и лечению ТЭЛА нескольких шкал оценки риска кровотечений тем не менее не сопровождалось какими-либо практическими рекомендациями по их использованию для решения данного вопроса [4]. Ключевым критерием, определяющим длительность антикоагулянтной терапии, остается величина риска рецидива ВТЭО (табл. 2).

**Таблица 2.** Классификация факторов риска ВТЭО на основе долгосрочной вероятности рецидива [4]

| Предполагаемый долгосрочный риск рецидива при отмене антикоагулянтов через 3 мес после первичного события | Категория факторов риска первого эпизода ВТЭО  | Примеры  |
|---|--|--|
| Низкий (<3% в год)  | Основные переходящие или обратимые факторы, повысившие риск первичного ВТЭО >10 раз  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Операция с общей анестезией &gt;30 мин</li> <li>• Постельный режим в больнице ≥3 дней из-за острого заболевания или обострения хронического заболевания</li> <li>• Травма с переломами</li> </ul>   |
| Средний (3–8% в год)  | Преходящие или обратимые факторы, повысившие риск первичного ВТЭО ≤10 раз<br><br>Персистирующие ФР (не онкология)<br><br>Неидентифицируемые ФР | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Незначительная операция (общая анестезия в течение &lt;30 мин)</li> <li>• Стационарное лечение в течение &lt;3 дней с острым заболеванием</li> <li>• Эстрогенная терапия/контрацепция</li> <li>• Беременность или послеродовой период</li> <li>• Постельный режим вне больницы ≥3 дней с острым заболеванием</li> <li>• Травма ноги (без перелома), связанная с уменьшением мобильности на ≥3 дня</li> <li>• Длительный авиаперелет</li> <li>• Воспалительные заболевания кишечника</li> <li>• Активное аутоиммунное заболевание</li> </ul> |
| Высокий (>8% в год)   | –  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активное онкологическое заболевание</li> <li>• Один или несколько предыдущих эпизодов ВТЭО</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> </ul>  |
| Обозначения: ФР – фактор риска.   |  |  |

В настоящее время период облигатной антикоагуляции для всех больных с ВТЭО при отсутствии противопоказаний составляет не менее 3 мес (класс и уровень доказательности IA) [4].

Прекращение назначения антикоагулянтов по истечении этого периода можно рекомендовать лицам низкого риска повторной ВТЭО, у которых первый эпизод ВТ или ТЭЛА был определенно спровоцирован большим фактором риска, повышающим риск ВТЭО более чем в 10 раз (класс и уровень доказательности IB) [4]. К таким состояниям можно отнести длительное хирургическое вмешательство с общим наркозом более 30 мин, травму с переломом конечностей и длительный постельный режим в больнице более 3 сут по поводу острого или обострения хронического заболевания (см. табл. 2).

Пациентам среднего и высокого риска рецидива ВТЭО по окончании 3-месячного срока следует продлить терапию антикоагулянтом, однако ее продолжительность экспертами ведущих профессиональных сообществ по этой проблеме не определена. Для таких категорий пациентов в клинических руководствах ESC [4] и CHEST [14] сроки антикоагуляции обозначены как “anticoagulation of indefinite duration”, что можно перевести как “неопределенно долго” (классы и уровни доказательности IB–IIaC). Очевидно, что у разных пациентов этот период должен быть различным. У ряда больных, имевших преходящие факторы риска (например, терапия эстрогенами, беременность, долгий авиаперелет и др.) и при условии их успешной коррекции и гарантии отсутствия в будущем, возможно рассмотрение вопроса об отмене антикоагуляции по истечении нескольких месяцев после периода облигатной 3-месячной терапии. Однако для некоторых групп пациентов (антифосфолипидный синдром, некурабельная онкология и др.) вторичная профилактика может продолжаться пожизненно.

### **Алгоритмы продленной антикоагулянтной терапии ВТ и ТЭЛА**

Все ПОАК, зарегистрированные в России, были протестированы в ряде РКИ с целью оценки эффективности и безопасности пролонгированного приема антикоагулянтов для вторичной профилактики ВТЭО (табл. 3).

Первоначально ключевой задачей РКИ являлось сравнение дабигатрана (RE-SONATE [25]), ривароксабана (EINSTEIN-extension [26]) и апиксабана (AMPLIFY-extension [27]) с плацебо на протяжении 6–12 мес после окончания облигатного курса антикоагуляции. Ожидается, что все ПОАК продемонстрировали достоверно лучшую эффективность в снижении частоты рецидива ВТЭО. При этом частота больших кровотечений – первичной конечной точки безопасности – оказалась сопоставимой с препаратом сравнения для всех тестируемых препаратов.

**Таблица 3.** Результаты основных РКИ применения ПОАК для продленной вторичной профилактики ВТЭО

| Препарат     | Исследование       | Сравниваемое лечение  | Количество больных, n | Длительность, мес | ПОАК vs препарат сравнения (частота (%) и уровень значимости (p)) |                                       |
|--------------|--------------------|---|-----------------------|-------------------|---|---------------------------------------|
|              |                    |   |                       |                   | эффективность (повторные фатальные и нефатальные ВТЭО)            | безопасность (большие кровотечения)** |
| Дабигатран   | RE-MEDY            | Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки и варфарин                         | 2856                  | 18–36             | Не хуже (1,8 vs 1,9; p = 0,01)*                                   | Сопоставимы (0,9 vs 1,8; p = 0,06)    |
|              | RE-SONATE          | Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки и плацебо                          | 1343                  | 6                 | Значимо лучше (0,4 vs 5,6; p < 0,001)                             | Сопоставимы (0,3 vs 0; p = 1,0)       |
| Ривароксабан | EINSTEIN-extension | Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки и плацебо                          | 1197                  | 6 или 12          | Значимо лучше (1,3 vs 7,1; p < 0,001)                             | Сопоставимы (0,7 vs 0; p = 0,11)      |
|              | EINSTEIN-CHOICE    | Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг | 3365                  | 6 или 12          | Значимо лучше (1,5 vs 4,1; p < 0,001)                             | Сопоставимы (0,5 vs 0,3; p = 0,87)    |
| Апиксабан    | AMPLIFY-extension  | Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг |                       |                   | Значимо лучше (1,2 vs 4,1; p < 0,001)                             | Сопоставимы (0,4 vs 0,3; p = 0,70)    |
|              |                    | Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки и плацебо                             | 4832                  | 12                | Значимо лучше (1,7 vs 8,8; p < 0,001)                             | Сопоставимы (0,1 vs 0,5; p = 0,20)    |
|              |                    | Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и плацебо                           |                       |                   | Значимо лучше (1,7 vs 8,8; p < 0,001)                             | Сопоставимы (0,2 vs 0,5; p = 0,36)    |

\* p для сравнения в анализе “non-inferiority” (не хуже).

\*\* p для сравнения в анализе “superiority” (лучше).

Еще одним направлением научных испытаний в области пролонгированной вторичной профилактики ВТЭО стало сравнение одного из ПОАК – дабигатрана, назначенного в стандартной дозе 150 мг дважды в сутки, с антагонистом витамина К. В специально спланированное для этой цели исследование RE-MEDY с максимальным периодом наблюдения 36 мес было включено 2856 человек, перенесших первый эпизод ВТ или ТЭЛА [25]. Оба препарата продемонстрировали одинаковую эффективность (частота рецидивов фатальной и нефатальной ВТЭО составила 1,8% в группе дабигатрана и 1,9% в группе варфарина;  $p = 0,01$  для гипотезы non-inferiority) и безопасность (частота больших кровотечений 0,9 и 1,8%;  $p = 0,06$  для гипотезы superiority), что позволяет считать варфарин адекватной альтернативой ПОАК для продленной вторичной профилактики ВТЭО. Однако в некоторых случаях, например у больных с тромбозом глубоких вен или ТЭЛА на фоне антифосфолипидного синдрома, в отсутствие доказательной базы для ПОАК препаратом выбора для вторичной профилактики является именно варфарин (класс и уровень доказательности Ib) [4].

Еще одним вектором поиска оптимальной лечебной тактики вторичной профилактики ВТЭО стало сравнение ривароксабана в дозе 20 или 10 мг однократно и ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки в рамках исследования EINSTEIN-CHOICE [28]. Обе дозировки ривароксабана продемонстрировали значимо лучшую эффективность в уменьшении частоты повторных эпизодов ВТЭО (1,5% у лиц, принимавших 20 мг препарата, 1,2% – 10 мг) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (4,1%;  $p < 0,001$ ). Частота крупных кровотечений была приблизительно одинаковой во всех группах и достоверно не различалась (0,5; 0,4 и 0,3% соответственно;  $p > 0,05$ ).

С учетом всех этих данных клинические рекомендации предписывают для пациентов со средним и высоким риском рецидива ТЭЛА продолжить антикоагулянтную терапию одним из следующих ПОАК: апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, ривароксабан в дозе 10 мг в день или дабигатран 150 мг дважды в день (класс и уровень доказательности IIaA) [4]. Кроме того, ограниченному кругу лиц, которым по каким-либо причинам не могут быть назначены или противопоказаны антикоагулянты, для этих целей можно рекомендовать ацетилсалициловую кислоту или сулодексид (класс и уровень доказательности IIbB) [4, 29].

### **Позиции апиксабана для пролонгированной терапии ВТЭО**

Потенциал апиксабана в продленной антикоагулянтной терапии у больных после перенесенного эпизода ВТЭО проверялся в рандомизированном двой-



ном слепом плацебоконтролируемом исследовании AMPLIFY-extension [27]. В исследование было включено 2486 больных старше 18 лет, разделенных на три группы – приема аписабана 5 мг дважды в сутки, аписабана 2,5 мг дважды в сутки и плацебо – и получавших на протяжении 6–12 мес терапию антикоагулянтом до рандомизации.

Как и ожидалось, обе дозировки аписабана существенно превосходили плацебо по способности предотвращать рецидив ВТЭО в течение 12 мес наблюдения (1,8% в группах обеих дозировок аписабана против 8,8% в группе контроля;  $p < 0,001$ ). При оценке первичной точки безопасности оказалось, что частота больших кровотечений во всех группах достоверно не различалась (0,1% в группе аписабана 5 мг, 0,2% в группе аписабана 2,5 мг и 0,5% в группе плацебо;  $p > 0,05$ ). Кроме того, аписабан оказался единственным из ПОАК, применение которого не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты еще одного показателя безопасности – комбинации больших и клинически значимых небольших кровотечений по сравнению с плацебо (4,3% в группе аписабана 5 мг, 3,2% в группе аписабана 2,5 мг и 2,7% в группе плацебо;  $p > 0,05$ ). В исследованиях с дабигатраном и ривароксабаном частота этого показателя оказалась достоверно выше группы сравнения в несколько раз.

Совокупная клиническая польза, оцененная по сумме случаев рецидивов фатальной или нефатальной ВТЭО, инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти или больших кровотечений, в группе аписабана 2,5 мг существенно превосходила плацебо (2,4 против 10,4%;  $p < 0,05$ ). Выяснилось, что выгода от продолжения терапии аписабаном в дозе 2,5 мг дважды в сутки значимо превосходит риск развития крупного кровотечения.

Все эти данные в совокупности позволяют считать аписабан в минимальной дозировке приоритетным препаратом для пролонгированного приема как минимум на 12 мес у пациентов, перенесших эпизод ВТЭО, после периода обязательной антикоагуляции.

### **Сравнительная эффективность затрат при использовании различных антикоагулянтов для вторичной профилактики ВТЭО**

Учитывая высокую медико-социальную значимость проблемы ВТЭО, в современных условиях особый интерес, в первую очередь у организаторов здравоохранения, вызывают вопросы сравнительной эффективности затрат при использовании различных схем и препаратов для лечения и профилактики ВТЭО, а также осложнений терапии, в частности кровотечений.

Для решения подобной задачи А.В. Рудаковой выполнен анализ эффективности затрат в условиях РФ с помощью марковской модели, разработанной на основе результатов рандомизированных клинических исследований, а также сетевых метаанализов по применению антикоагулянтов в остром и отдаленном периодах ВТЭО [30]. Длительность терапии при моделировании составляла 6 и 12 мес, временной горизонт исследования – 5 лет. Продолжительность жизни и затраты дисконтировали на 3,5% в год, затраты на препараты рассчитывались на основе зарегистрированной предельной отпускной цены. Кроме того, проводили анализ для варианта со средневзвешенными ценами аукционов на ПОАК. В результате анализа выяснилось, что при сопоставимой эффективности в отношении терапии и вторичной профилактики ВТЭО апиксабан обеспечивал значимое снижение частоты кровотечений по сравнению другими ПОАК и классической схемой НМГ/АВК, что обусловило достоверно более низкие затраты на терапию апиксабаном.

Известно, что более 75% всех затрат системы здравоохранения при лечении тромбоз-ассоциированных состояний приходится на госпитальное звено лечения, курацию самого заболевания, его осложнений, а также осложнений антитромботической терапии [31]. Вполне ожидаемо, что апиксабан, продемонстрировавший лучший профиль безопасности по частоте крупных, а также клинически значимых небольших кровотечений как в рамках РКИ, так и в исследованиях РКП, а значит, и частоте госпитализаций, обеспечил наилучшие показатели эффективности затрат на лечение.

Интересно, что аналогичные данные, подтверждающие снижение частоты госпитализаций и снижение затрат на лечение при применении апиксабана по сравнению с другими ПОАК и варфарином, были получены в ряде исследований для больных с ФП [32, 33].

### **Антикоагулянты в лечении и профилактике тромбозов у онкологических пациентов**

Курация больных ВТЭО с онкопатологией – частая и сложная проблема. у 4–20% онкологических пациентов регистрируются ВТ и ТЭЛА, занимая второе место среди причин смерти после прогрессирования злокачественного заболевания [34]. С одной стороны, наличие онкологического процесса любой локализации в среднем в 7 раз увеличивает риск ВТЭО по сравнению с таковыми у лиц без злокачественных новообразований, с другой – применение антикоагулянтов у данной когорты пациентов в 5,8 раза повышает риск кровотечений [35, 36].

**Таблица 4.** Результаты основных РКИ применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики ВТЭО у онкологических пациентов

| Препарат               | Исследование | Препарат сравнения, нулевая гипотеза | Количество больных, n | Длительность, мес | ПОАК vs препарат сравнения (частота (%) и уровень значимости (p)) |                                       |
|------------------------|--------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------|---|---------------------------------------|
|                        |              |                                      |                       |                   | эффективность (рецидив ВТЭО)                                      | безопасность (большие кровотечения)** |
| Эдоксабан <sup>‡</sup> | HOKUSAI-VTE  | Далтепарин, non-inferiority          | 1046                  | 12                | Не хуже (7,9 vs 11,3; p = 0,001)*                                 | Сопоставимы (6,9 vs 4,0; p = 0,32)    |
| Ривароксабан           | SELECT-D     | Далтепарин, пилотное                 | 406                   | 6                 | Значимо лучше (3,9 vs 8,9; p < 0,001)                             | Сопоставимы (5,4 vs 3,0; p = 0,46)    |
| Апиксабан              | CARAVAGGIO   | Далтепарин, non-inferiority          | 1155                  | 6                 | Не хуже (5,6 vs 7,9; p = 0,001)*                                  | Сопоставимы (3,8 vs 4,0; p = 0,6)     |

\* p для сравнения в анализе “non-inferiority” (не хуже).  
 \*\* p для сравнения в анализе “superiority” (лучше).  
 ‡ Не зарегистрирован на территории РФ.

С момента опубликования в 2003 г. метаанализа первых пяти РКИ, сравнивавших две стратегии антикоагулянтной терапии у больных с онкопатологией: назначение НМГ или АВК после краткого периода НФГ, который продемонстрировал лучшую эффективность первой схемы при сопоставимой частоте больших кровотечений, именно НМГ стали “золотым стандартом” в лечении и во вторичной профилактике ВТЭО у данной когорты больных [37]. Из всех тестируемых для этой цели парентеральных антикоагулянтов наибольшей доказательной базой обладает далтепарин. Однако появление ПОАК, имеющих ряд практических преимуществ перед НМГ, сделало необходимым их сравнение в рамках многоцентровых крупных РКИ III фазы. К настоящему времени завершены три испытания в этой области с эдоксабаном (не зарегистрирован в России) [38], ривароксабаном [39] и апиксабаном [40] (табл. 4).

В отличие от исследований, где тестировался эдоксабан и апиксабан (нулевая гипотеза non-inferiority), исследование SELECT-D с ривароксабаном, включавшее 406 пациентов онкологического профиля, перенесших ВТЭО,

носило пилотный характер и исходно ставило цель определить наличие преимуществ стратегии, основанной на ПОАК или НМГ [39]. Через 6 мес терапии в группе ривароксабана отмечено значимое уменьшение первичной конечной точки эффективности – рецидивов ВТЭО по сравнению с группой далтепарина (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,19–0,99). Частота больших кровотечений оказалась сопоставимой (5,4 и 3,0%;  $p = 0,46$ ). Вместе с тем применение ривароксабана сопровождалось почти 4-кратным увеличением риска развития небольших клинически значимых кровотечений (13,0 и 4,0%), а также двукратным – больших желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) (3,9 и 2,0%). Увеличение риска ЖКК авторы исследования объяснили включением в исследование большой доли (35%) пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и особенностями фармакодинамики ривароксабана, значительная часть которого выводится через ЖКТ в виде активных метаболитов.

Аналогичные данные об увеличении частоты геморрагических осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с далтепарином были получены и в испытании с эдоксабаном [38].

С учетом этих данных эксперты ESC в обновленной версии руководства по лечению ТЭЛА 2019 г. предписывают назначение эдоксабана (класс и уровень доказательности IIaB) или ривароксабана (класс и уровень доказательности IIaC) в качестве альтернативы НМГ для лечения ВТЭО у больных с активным онкологическим заболеванием [4]. Подчеркивается, что у данной категории пациентов следует обсуждать пролонгированную антикоагулянтную терапию (свыше первых 6 мес) на неопределенный период или до излечения онкологического заболевания (класс и уровень доказательности IIaB).

Результаты наиболее крупного исследования CARAVAGGIO [40], в котором оценивалась тактика лечения онкоассоциированных ВТЭО на основе апиксабана, впервые были доложены весной 2020 г. на конгрессе Американского колледжа кардиологов, через 7 мес после принятия экспертами клинического руководства ESC (2019), и, вероятно, будут отражены в специальном дополнении к данному документу в ближайшее время.

### **Позиции апиксабана в терапии онкоассоциированных ВТЭО**

**Данные рандомизированных клинических исследований.** Многоцентровое открытое РКИ со слепой оценкой конечных точек CARAVAGGIO было спланировано с ключевой целью подтвердить не меньшую эффективность в нулевой гипотезе non-inferiority апиксабана по сравнению с “золотым стандартом” антикоагулянтной терапии у пациентов онкологического профиля – дал-

тепарином. 1170 пациентов со впервые верифицированными симптомными или бессимптомными ВТ или ТЭЛА на фоне активного онкологического заболевания или анамнестического указания на его наличие в анамнезе были рандомизированы в группы к пероральному приему апиксабана 10 мг дважды в день сроком на 7 дней с последующим уменьшением дозировки до 5 мг дважды в день или подкожного введения далтепарина в дозе 200 МЕ/кг в сутки на протяжении 30 дней с последующим уменьшением дозы до 150 МЕ/кг. Через 6 мес наблюдения первичная конечная точка эффективности – частота симптомного или бессимптомного ВТЭО, а также глубокого тромбоза верхних конечностей – оказалась приблизительно одинаковой в обеих группах (5,6% в группе апиксабана и 7,9% в группе далтепарина;  $p < 0,001$  для гипотезы “не хуже” и  $p = 0,09$  для гипотезы “лучше”), что свидетельствовало о сопоставимой эффективности обоих препаратов. Сравнение безопасности, оцененной по частоте больших кровотечений (3,8% в группе апиксабана и 4,0% в группе далтепарина;  $p = 0,6$ ), а также небольших, но клинически значимых геморрагических осложнений (9,0 и 6,0% соответственно;  $p > 0,05$ ), также не выявило статистически значимых различий.

С учетом данных РКИ других ПОАК, продемонстрировавших увеличение риска кровотечений из ЖКТ [38, 39], особый интерес вызвал дополнительный анализ исследования CARAVAGGIO по этому вопросу, хотя исходно проведение такой оценки исследователями не было запланировано. Частота крупных геморрагических осложнений со стороны ЖКТ была сопоставимой в обеих группах (1,7 и 1,9% соответственно;  $p > 0,05$ ) и значимо не различалась. Еще один крайне важный показатель сравнения для любого исследования – смерть от всех причин – тестировался в качестве вторичной конечной точки и также достоверно не различался в обеих группах (23,4 и 26,4% соответственно;  $p > 0,05$ ).

Таким образом, по ключевым первичным и вторичным точкам в исследовании CARAVAGGIO апиксабан продемонстрировал сопоставимую с далтепарином эффективность и безопасность.

**Данные исследований реальной клинической практики.** Оценить возможности ПОАК в качестве альтернативы стандартным схемам вторичной профилактики ВТЭО у онкологических больных было призвано небольшое одноцентровое ретроспективное исследование, выполненное под руководством E. Xiang et al. (2018) [41]. Среди 1470 скринированных пациентов было отобрано 214, соответствующих заранее определенным критериям. 77 пациентов (36%) получали эноксапарин, 66 (31%) – варфарин и 71 (33%) – ПОАК (22 – апиксабан, 17 – дабигатран и 32 – ривароксабан). Средний возраст составил



69 лет, 76% пациентов были европеоидной расы, 56% пациентов были женского пола. Наиболее частыми видами онкологических заболеваний были рак легких и молочной железы. Первичная точка (частота кровотечений и/или отмены препарата) была достигнута у 18,3% больных из группы ПОАК, 30,3% из группы варфарина и 35,1% из группы НМГ, при этом различия в группах ПОАК и НМГ достигли статистической значимости.

Крупное исследование РКП, включавшее более 14000 больных с активным онкологическим процессом и диагностированным эпизодом ВТЭО из объединенной базы данных 4 страховых компаний США, было спланировано, чтобы оценить сравнительную эффективность и безопасность трех стратегий антикоагулянтной терапии: апиксабана, НМГ и варфарина [42]. По сравнению с НМГ апиксабан продемонстрировал достоверное уменьшение частоты повторных случаев ВТЭО (15,8 и 28,8% соответственно; ОШ 0,61; 95% ДИ 0,47–0,81,  $p = 0,001$ ), больших кровотечений (11,8 и 20,1%; ОШ 0,63; 95% ДИ 0,46–0,86;  $p = 0,003$ ), а также комбинации больших кровотечений и КЗНК (42,4 и 52,3%; ОШ 0,81; 95% ДИ 0,71–0,97;  $p = 0,006$ ). Интересно, что, как и в рандомизированном исследовании CARAVAGGIO, в группах апиксабана и НМГ не было установлено значимых различий в частоте крупных желудочно-кишечных кровотечений (3,9 и 4,3%; ОШ 0,97; 95% ДИ 0,59–1,58;  $p = 0,89$ ).

Сравнение апиксабана с варфарином показало одинаковый профиль безопасности обоих препаратов по частоте больших кровотечений (11,8 и 15,7%; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,53–1,00;  $p = 0,051$ ), больших кровотечений и КЗНК (42,4 и 46,6%; ОШ 0,89; 95% ДИ 0,77–1,04;  $p = 0,14$ ). В то же время апиксабан оказался достоверно более эффективным по сравнению с варфарином в профилактике повторных эпизодов ВТЭО (15,8 и 22,2%; ОШ 0,68; 95% ДИ 0,52–0,90;  $p = 0,007$ ). Сравнение в паре варфарин–НМГ не выявило статистически значимых различий по всем анализируемым показателям.

Еще в одном исследовании РКП сравнивали эффективность и безопасность апиксабана, ривароксабана и эноксапарина у лиц с ВТЭО на фоне активного онкологического заболевания [43]. По результатам исследования не выявлено достоверных различий по частоте повторных случаев ВТЭО (7,74; 3,82 и 5,56 случая на 100 пациенто-лет соответственно), а также больших кровотечений (7,73; 6,74 и 6,99 случая на 100 пациенто-лет соответственно).

Интересными представляются результаты крупного исследования РКП, в котором сравнивали потенциал различных ПОАК у 16096 больных с активной онкопатологией и ФП в сопоставлении с варфарином, а также между собой [44]. По сравнению с АВК частота кровотечений была аналогичной у лиц, принимавших ривароксабан (ОШ 1,09; 95% ДИ 0,79–1,39) и дабигатран (ОШ 0,96;

95% ДИ 0,72–1,27), тогда как в группе аписабана – достоверно ниже (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,17–0,79). Частота ишемического инсульта значимо не различалась во всех группах. По сравнению с варфарином частота ВТЭО была ниже у пациентов, получавших ривароксабан (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,41–0,63), дабигатран (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,21–0,38) и аписабан (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,07–0,32). При прямом сравнении ПОАК у пациентов, принимавших дабигатран, отмечены более низкие показатели частоты ВТЭО, чем у тех, кто принимал ривароксабан; в группе аписабана зарегистрирована более низкая частота ВТЭО и тяжелого кровотечения, чем у пациентов, принимавших ривароксабан.

### Заключение

Лечение и вторичная профилактика ВТЭО – трудный и длительный процесс, требующий назначения антикоагулянтов всем пациентам при отсутствии противопоказаний как минимум на 3 мес. У лиц с умеренным и высоким риском рецидива ВТЭО доказана целесообразность продленной антикоагулянтной терапии в течение 6–36 мес, для ряда больных – неопределенно долго. По сравнению с традиционной схемой лечения ВТЭО (НМГ с переходом на варфарин) ПОАК оказались более удобными с практической точки зрения, поскольку не требуют подбора дозы, лабораторного контроля и лишены всех недостатков парентерального введения, кроме того, в РКИ, а также их метаанализах они продемонстрировали сопоставимую эффективность и лучшую безопасность. В этой связи эксперты международных и отечественных профессиональных сообществ рекомендуют ПОАК в качестве препаратов выбора для лечения ВТЭО в тех случаях, когда эти препараты могут быть назначены с первых дней лечения.

В рандомизированных клинических исследованиях аписабан оказался единственным препаратом из группы ПОАК, продемонстрировавшим в остром периоде по сравнению с НМГ + АВК достоверное уменьшение первичной (большие кровотечения) и вторичной (комбинация больших и клинически значимых небольших кровотечений) конечных точек безопасности, а в исследованиях продленной профилактики ВТЭО – сопоставимую частоту этих показателей по сравнению с плацебо. Значимо лучший профиль безопасности аписабана по сравнению с ривароксабаном при лечении ВТЭО установлен в ряде исследований реальной клинической практики и их метаанализах. С данным фактором связывают достоверное уменьшение затрат на лечение при терапии аписабаном как при сравнении с другими ПОАК, так и с традиционной схемой терапии.

Вторичная профилактика ВТЭО у лиц с онкопатологией – еще более трудная задача, поскольку онкологический процесс в разы увеличивает как риск рецидива ВТЭО, так и риск развития кровотечений при использовании анти-

коагулянтов. Современные клинические руководства рекомендуют в качестве альтернативы классической схеме эдоксабан и ривароксабан для этой цели, кроме случаев онкологии ЖКТ, поскольку применение данных препаратов увеличивало частоту больших кровотечений из этой области. В закончившемся уже после публикации данных документов рандомизированном исследовании CARAVAGGIO продемонстрированы сопоставимые с таковыми в классической схеме эффективность и безопасность аликсабана, а дополнительный анализ не выявил увеличения риска желудочно-кишечных кровотечений. По-видимому, в ближайшее время следует ожидать внесения дополнений в клинические руководства с рекомендацией применения аликсабана и для этой категории пациентов.

### Список литературы

1. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thrombosis and Haemostasis* 2016 Jan;115(2):399-405.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation Research* 2016 Apr;118(9):1340-7.
3. Chalikias GK, Tziakas DN, Stakos DA, Konstantinides SV. Management of acute pulmonary embolism: a contemporary, risk-tailored approach. *Hellenic Journal of Cardiology* 2010 Sep-Oct;51(10):437-50.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzone L, Meneveau N, Ainle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Van Belle TE, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2019 Jan;00:1-61.
5. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Леонтьев С.Г., Миронов А.В. Тромбоземболия легочной артерии. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Шляхто Е.В. 2-е изд., перераб. и доп., Москва: Гэотар-Медиа; 2015: 712-22.
6. Аверков О.В., Вечорко В.И., Шапсигова О.А. Возможности применения аликсабана на разных этапах ведения больных с тромбоземболией легочной артерии. *Медицинский совет* 2018;21:8-15.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2009 Dec;361(24):2342-52.
8. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Mauff F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014 Feb;129(7):764-72.
9. 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. *The New England Journal of Medicine* 2013 Aug;369(8):799-808.
10. The EINSTEIN-DTV Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schel-

- long S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2010 Dec;363(26):2499-510.
11. The EINSTEIN-PE Investigators; Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine* 2012 Apr;366(14):1287-97.
  12. Явелов И.С. Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат. *Качественная клиническая практика* 2017;3:53-60.
  13. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014;12(3):320-8.
  14. Kearon C, Akl E, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016 Feb;149(2):315-52.
  15. Raskob G, Gallus A, Sanders P, Thompson JR, Agnelli G, Buller HR, Cohen AT, Rameccioti E, Weitz JI. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2015 Apr;115(4):35-43.
  16. Напалков Д.А., Соколова А.А., Фомин В.В. Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):95-9.
  17. Weycker D, Li X, DeVecchis G, Lee T, Hamilton M, Luo X, Vo L, Mardekian J, Pan X, Burns L, Atwood M, Hanau A, Cohen AT. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in U.S. clinical practice. *Thrombosis and Haemostasis* 2018 Nov;118(11):1951-61.
  18. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population based cohort analysis. *The Lancet. Haematology* 2019 Jan;6(1):e20-8.
  19. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Yu H, Katel A, Bhandari, Dhital YR, Kouides PA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. *Blood Advances* 2019 Aug;3(15):2381-7.
  20. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Lin KJ, Gagne JJ. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice. A cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2020 Apr;172(7):463-73.
  21. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, Zhang Q, Dina Q, Mardekian J, Rosenblatt L, Liu X, Hede S, Nadkarni A, Shank T. Real-world comparative effectiveness, safety, and health care costs of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation patients in the U.S. department of defense population. *Journal of Managed Care and Special Pharmacy* 2018 Nov;24(11):1116-25.
  22. Bonde A, Martinussen T, Lee C, Lip GYH, Staerk L, Bang CN, Bhattacharya J, Gislason G, Torp-Pedersen C, Bjerring Olesen JB, Hlatky MA. Rivaroxaban versus apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation an instrumental variable analysis of a nationwide cohort. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 2020 Apr;13(4):e006058.
  23. Rutherford OC, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy* 2020 Apr;6(2):75-85.

24. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, Couturaud F, Eichinger S, Kyrle PA, Becattini C, Agnelli G, Brighton TA, Lensing AWA, Prins MH, Sabri E, Hut-ton B, Pinede L, Cushman M, Palareti G, Wells GA, Prandoni P, Büller HR, Rodger MA; MARVELOUS Collaborators. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboem-bolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous throm-boembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019 Jul;366:l4363.
25. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Pharm MS, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2013;368:709-18.
26. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2010 Dec;363(26):2499-510.
27. Agnelli G, Buller HR, Am C, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2013 Feb;368(8):699-708.
28. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf JB, Brighton TA, Co-hen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bel-len B, Pap AF, Verhamme SD, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2017 Mar;376(13):1211-22.
29. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология* 2015;9(4-2):1-52.
30. Rudakova AV. Cost effectiveness of new oral anticoagulants in treatment and second-ary prevention of venous thromboembolism. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(5):496-503 (In Russian).
31. Kachroo S, Boyd D, Bookhart BK, Joyce LaMori J, Schein JR; Rosenberg DJ; Reyn-olds MW. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *American Journal of Health-system Pharmacy* 2012 Apr;69(7):567-72.
32. Lin J, Trocio J, Gupta K, Mardekian J, Lingohr-Smith M, Menges B, You M, Nadkarni A. Major bleeding risk and healthcare economic outcomes of non-valvular atrial fibrillation patients newly-initiated with oral anticoagulant therapy in the real-world setting. *Journal of Medical Economics* 2017 Sep;20(9):952-61.
33. Amin A, Keshishian A, Vo L, Zhang Q, Dina O, Patel C, Odell K, Trocio J. Real-world com-parison of all-cause hospitalizations, hospitalizations due to stroke and major bleeding, and costs for nonvalvular atrial fibrillation patients prescribed oral anticoagulants in a US health plan. *Journal of Medical Economics* 2018 Mar;21(3):244-53.
34. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clinical Oncology* 2009 Oct;27(29):4839-47.
35. Blom JU. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005 Feb;293(6):715-22.
36. Федоткин Ю.А. Профилактика венозных тромбозных осложнений у онколого-гических больных. *Атеротромбоз* 2019;1:8-24.
37. Lee A, Levine M, Baker R, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a cou-marin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003 Jul;349(2):146-53.



38. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JL, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2018 Feb;378(7):615-24.
39. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer and venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology* 2018 Jul;36(20):2017-23.
40. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Suevo MR, Lambert C, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M; Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *The New England Journal of Medicine* 2020 Apr;382(17):1599-607.
41. Xiang E, Ahuja T, Raco V, Cirrone F, Green D, Papadopoulos J. Anticoagulation prescribing patterns in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2018 Jan;45(1):89-98.
42. Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, Mardekian J, Wiederkehr D, Sah J, Luo X. Safety and effectiveness of apixaban, LMWH, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a retrospective analysis using four us claims databases. *Blood* 2019;134(suppl 1):326.
43. Wysokinski W, Houghton D, Casanegra A, Vlasy DT, Bott-Kitslaar DM, Froehling DA, Hodge DO, Peterson LG, Mcbane RD. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *American Journal of Hematology* 2019 Nov;94(11):1185-92.
44. Shah S, Norby F, Datta Y, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, Alonso A. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Advances* 2018 Feb;2(3):200-9. ●

## Details and Algorithms of Anticoagulant Therapy of Venous Thromboembolic Complications at All Stages of Treatment. Positions of Apixaban

*R.M. Linchak*

The article presents current principles of drug treatment and secondary prevention of venous thromboembolic complications in general cohort of patients and patients with cancer based on the results of randomized clinical trials, studies of real clinical practice, and their meta-analyses and reflected in guidelines in the form of recommendations of professional medical communities. The positions and evidence base of apixaban are considered in this aspect in comparison with conventional therapy regimen and other direct oral anticoagulants.

**Key words:** venous thromboembolic complications, direct oral anticoagulants, apixaban.

*Статья опубликована при поддержке компании Пфайзер.  
В статье может быть выражена позиция автора,  
которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.*

© ООО "Издательское предприятие "Атмосфера", 2020. Тираж 20 000 экз.

Для заметок

---

# Эликвис®

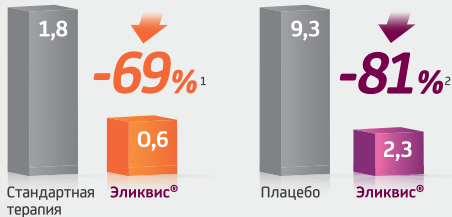
апиксабан

# На всех этапах ведения пациентов с венозной тромбоземболией<sup>1,2</sup>

**Удобный прием с первого дня лечения: всегда два раза в день независимо от приема пищи!**<sup>3</sup>

**БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, СОР%**

**РЕЦИДИВ ВТЭ ИЛИ СМЕРТЬ ОТ ВТЭ, СОР%**



- Не требуется инъекций НМГ
- Короткий период применения высокой дозы (7 дней)
- Эффективность сопоставима с инъекционным НМГ при лечении острой ВТЭ<sup>1</sup>
- Безопасность, сопоставима с плацебо, в продолженной профилактике<sup>2</sup>

ЛЕЧЕНИЕ

**10 мг 2 раза в день**  
**ОСТРАЯ ФАЗА**  
**7 дней**

**5 мг 2 раза в день**  
**ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**  
**Как минимум 3 месяца\*\***

**2,5 мг 2 раза в день**  
**ПРОДОЛЖЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА**  
**Как минимум 6 месяцев**

**Эликвис® (апиксабан) стал ПОАК № 1 в мире\***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

**Торговое название:** Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.

**Показания к применению:** • Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов. • Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (риск как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся систолическим артериальным давлением >160 мм рт.ст. и/или вышедшее по классификации LOAII). Исключение составляют пациенты с тяжелой и/или умеренно выраженной митральной стенозом или искусственными клапанами сердца.

**Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.**

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Латентное или клинически выраженное кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушением в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавнее проведенное свердление черепа или операции на головном или спинном мозге, а также на органах зрения, недавнее перенесенный геморрагический инсульт, установленная или подозреваемая вирусная диссеминированная сыпь (псориаз); односторонняя малярия; аневризма сосудов или вышедшие внутримозговые или внутриспинальные кровоизлияния сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефармакологические гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (уноксантин, датиумон и др.), гликопиринат гепарина (фондапаринукс и др.), парентеральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.) во всех случаях, когда пациент переводится на терапию или с терапией апиксабаном или если нефармакологический гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проводимости центрального венозного или артериального катетера, включая диализ, лапароскопию, лактозу, глюкоза-галактозные мальтосираты. **Побочное действие:** Частые неблагоприятными реакциями были кровотечения (исовые, желудочно-кишечные, ВТЭ – венозная тромбоземблия, ИМГ – ишемический инсульт), СОР – снижение остроты зрения.

рентальное, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока, кровоизлияния, гематома ануса, закрытая травма, травма. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению.

**Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде. Водой, фруктовым или яблочным соком или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетки можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и изомальтотриозы в равных частях, полученную смесь через зазор оральной полости. Лекарственные вещества в измельченных таблетках сохраняют стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: «возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови 2,5 мг/дл (333 мкмоль/л)». У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не применяйте ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагулянтного воздействия наложение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент поддается под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 3 доз препарата Эликвис, взаимно применение начальной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры и последующий прием 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент поддается под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, терапия составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения остроты зрения, риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отсутствует по расходу в воду. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полной текстом инструкции.

ВТЭ – венозная тромбоземблия, ИМГ – ишемический инсульт, СОР – снижение остроты зрения.  
<sup>1</sup> (См. в другом месте пероральные антикоагулянты (ПОАК) по количеству дней назначенного лечения пациентам, по данным аналитического платформы IQVIA MIDAS, за 1 квартал 2019 года).  
<sup>2</sup> Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения остроты зрения и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке пользы и соотношения затрат, представляющих собой рецидивирование (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и др.) а также тяжелой ТГВ или ТЭЛА, при которых она должна продолжаться как минимум 3 месяца.  
<sup>3</sup> Agrilli et al., Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism (VTE) [N Engl J Med. 2013 Aug 29; 369(9): 799–808. 2. Agrilli et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism (N Engl J Med. 2013 Feb 21; 368(8): 699–700. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®, Рег. уд. № ЛП-002007, ЛП-001475. 4. IQVIA MIDAS, Days of Treatment volume a calculation of IQVIA Standard Units, Q2 2019, divided by recommended administration of each POAC until 24hrs (dapixaban 500, dabigatran 500, edoxaban 600, rivaroxaban 200).



Служба Медицинской Информации:  
 MedInfo.Russia@Pfizer.com  
 Доступ к информации о репутентных препаратах  
 Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»,  
 Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
 БЦ «Башня на набережной» (Блок С)  
 Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru



PP-ELI-RUS-0842\_02-04-2020