

М.Ю. ГИЛЯРОВ<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, Е.В. КОНСТАНТИНОВА<sup>1,3</sup>, д.м.н.

<sup>1</sup> ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

# ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБО- ЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ:

## ФОКУС НА АПИКСАБАН

Проблема венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО), включающая тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоземболию легочной артерии, имеет большую медицинскую и социальную значимость. Основой лечения и профилактики ВТЭО является антикоагулянтная терапия. Согласно современным рекомендациям, терапия ВТЭО начинается с назначения парентеральных антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса) и антагонистов витамина К (АВК), с последующим полным переходом исключительно на АВК. Неудобства проведения такой терапии послужили основанием для появления в клинической практике новых пероральных антикоагулянтов, блокирующих Ха фактор крови или тромбин, которые назначаются в фиксированной дозе и не требуют рутинного лабораторного контроля. В статье представлены результаты исследований аписабана в лечении и профилактике ВТЭО, охарактеризованы его эффективность и безопасность у различных категорий больных, а также особенности его применения на практике.

**Ключевые слова:** аписабан, венозные тромбоземболические осложнения, тромбоземболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, антикоагулянты, антагонисты витамина К, новые пероральные антикоагулянты.

М.Ю. GILYAROV<sup>1,2</sup>, MD, Prof., E.V. KONSTANTINOVA<sup>1,3</sup>, MD

<sup>1</sup> City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

<sup>3</sup> Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov, MoH RF, Moscow

## ORAL ANTICOAGULANTS IN THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: FOCUS ON APIXABAN

Venous thromboembolism (VTE), comprising deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a common condition associated with a significant clinical and economic burden. Anticoagulant therapy is the mainstay of treatment for VTE. Current guidelines recommend the use of either low molecular weight heparins or fondaparinux overlapping with and followed by a vitamin K antagonist for the initial treatment of VTE, with the vitamin K antagonist continued when long-term anticoagulation is required. These traditional anticoagulants have practical limitations that have led to the development of direct oral anticoagulants that directly target either Factor Xa or thrombin and are administered at a fixed dose without the need for routine coagulation monitoring. The paper reviews results of the trials of apixaban application for treatment and/or long-term secondary prevention of VTE. The paper analyses effectiveness and safety of apixaban in different groups of patients, as well as features of apixaban application in every day practice.

**Keywords:** apixaban, venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, anticoagulants, vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants.

## ПРОБЛЕМА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Термином «венозные тромбоземболические осложнения» (ВТЭО) объединяют тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА), т. к. ТЭЛА в основном является следствием ТГВ, и данные о факторах риска и течении ТЭЛА получены прежде всего в исследованиях, проведенных с пациентами с ВТЭО в целом.

Врачи различных специальностей постоянно сталкиваются с проблемой ВТЭО. Об истинной распространенности ВТЭО судить сложно, т. к. у значительной части пациентов они протекают бессимптомно, а в ряде случаев ТЭЛА становится причиной внезапной смерти. ВТЭО встречаются с частотой около 1–2 случаев (по некоторым данным – до 4) на 1 тыс. населения в год. Ведущие эксперты экономически развитых стран считают ВТЭО третьей по показателям заболеваемости и смертности сер-

дечно-сосудистой патологией после инфаркта миокарда и инсульта [1–3].

Широкая распространенность, имеющаяся тенденция к рецидивированию, возможные осложнения и стоимость лечения определяют большую значимость проблемы ВТЭО, не только медицинскую, но и социальную [4–6].

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

В зависимости от эффекта воздействия антикоагулянтов на соответствующее звено коагуляционного каскада выделяют: антикоагулянты прямого действия (нуждающиеся в кофакторе – антитромбине для реализации эффектов и не нуждающиеся в кофакторе) и антикоагулянты непрямого действия. Антикоагулянтами непрямого действия являются антагонисты витамина К (АВК), которые

уменьшают содержание в крови полноценно функционирующих факторов свертывания, нарушая их синтез в печени. Примерами антикоагулянтов, нуждающихся в кофакторе для реализации эффектов, являются нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Одним из антикоагулянтов прямого действия, нейтрализующего циркулирующие факторы свертывания непосредственно, является аписабан.

## ТРАДИЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ВТЭО

Антикоагулянтная терапия должна быть начата при подозрении на наличие у пациента ВТЭО, еще до окончательной верификации диагноза. Традиционный подход к терапии заключается в назначении инъекционных форм достаточно высоких (лечебных) доз парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса) на протяжении 5–10 дней. Одновременно начинается терапия АВК с последующим полным переходом исключительно на АВК с поддержанием значений Международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–3,0 [7–9].

Неудобства проведения традиционной терапии ВТЭО связаны прежде всего с необходимостью скорейшего достижения целевых значений МНО в начале лечения, его контроля и поддержания в заданном диапазоне весь период лечения.

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВТЭО

В каждом конкретном случае ВТЭО сроки терапии антикоагулянтами устанавливаются в зависимости от наличия показаний для дальнейшего лечения или вторичной профилактики и переносимости уже проведенного лечения, в первую очередь факта развития геморрагических осложнений. Минимальная длительность антикоагулянтной терапии ВТЭО составляет 3 мес., а в ряде случаев она проводится более длительно, в частности, при повторном эпизоде проксимального ТГВ или ТЭЛА, при наличии у пациента активной онкологической патологии (табл. 1).

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

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

\* назначаются преимущественно низкомолекулярные гепарины

Эпизод ВТЭО расценивается как спровоцированный при наличии временного или обратимого фактора риска (хирургическая операция, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов, проведение заместительной гормональной терапии) на момент диагноза, как неспровоцированный – при его отсутствии.

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

**Широкая распространенность, имеющаяся тенденция к рецидивированию, возможные осложнения и стоимость лечения определяют большую значимость проблемы ВТЭО, не только медицинскую, но и социальную**

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

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

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

В связи с необходимостью назначения пациенту с ВТЭО антикоагулянтной терапии на длительный или даже неопределенно долгий срок препараты с возможностью перорального приема являются препаратами выбора.

Еще несколько лет назад пероральная антикоагулянтная терапия подразумевала использование исключительно препаратов группы АВК, лидирующая позиция среди которых принадлежит варфарину. Уже более 60 лет варфарин назначается пациентам для лечения и профилактики тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах, и его эффективность доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Однако особенности фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют его практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину зависит от расы и генетических особенностей пациента.

Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при индивидуальном подборе дозы препарата и постоянном мониторинге его антикоагулянтной активности по показателю МНО.

В случаях, когда значения МНО значительно выходят из предполагаемых границ, повышается риск серьезных кровотечений (когда МНО становится выше 3,5) или тромбоэмболических осложнений (когда МНО становится ниже 2,0) [10].

Время поддержания МНО в границах целевого диапазона – основной критерий качества лечения АВК. Это время (TTR – time in therapeutic range) подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. При низком TTR (менее 40%) применение варфарина может быть опаснее плацебо из-за высоких рисков осложнений.

В исследовании CVRN VTE изучался вопрос влияния качества контроля нахождения МНО в границах целевого диапазона на смертность больных с ТЭЛА в течение года. Было показано, что при значениях TTR около 40–49% риск смерти в ближайший год достоверно увеличился в 3,8 раза, а при значениях менее 40% он возрастал в 8 раз, по сравнению с показателями годовой летальности пациентов, получавших терапию варфарином при нахождении МНО в границах целевого диапазона не менее 75% [11].

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

При этом чрезвычайно важно как можно скорее добиться целевых значений МНО в начале подбора дозы АВК, т. к. самый высокий риск геморрагических осложнений отмечается в первые недели и месяцы их применения.

Сложности практического, особенно длительного, применения АВК стимулировал поиск альтернативных подходов к лечению больных с ВТЭО.

## НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

В результате проведенных в разных странах поисков альтернативных АВК средств, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали контроля степени антикоагуляции, в реальной клинической практике появилась группа новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), из которых три препарата одобрены к применению в нашей стране: апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан.

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

Преимуществами НОАК по сравнению с варфарином являются: гораздо меньшая степень взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, отсутствие потребности в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов, отсутствие необходимости в подборе дозы (хотя есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек).

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВТЭО

Возможности применения апиксабана в лечении больных с ВТЭО изучались в двух РКИ: AMPLIFY и AMPLIFY-EXT [13, 14].

В исследование AMPLIFY было включено 5395 больных с симптомным проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА. Пациенты слепым методом рандомизировались в одну из двух групп: либо в группу получавших апиксабан (10 мг 2 р/сут 7 дней, затем 5 мг 2 р/сут 6 мес.), либо в группу со стандартным подходом к лечению с применением НМГ и АВК. В группе пациентов, получавших НМГ и АВК, терапия проводилась эноксапарином в лечебной дозе (1 мг/кг 2 р/сут) подкожно в течение не менее 5 сут, на этом фоне осуществлялся подбор необходимой дозы АВК (варфарина), после чего эноксапарин отменялся, когда 2 дня подряд МНО составляло как минимум 2,0.

**Неудобства проведения традиционной терапии ВТЭО связаны прежде всего с необходимостью скорейшего достижения целевых значений МНО в начале лечения, его контроля и поддержания в заданном диапазоне весь период лечения**

За 6 мес. наблюдения за пациентами было установлено, что апиксабан не уступал стандартной антикоагулянтной терапии по эффективности предотвращения повторных случаев ВТЭО и ВТЭО-ассоциированных случаев смерти (2,3 и 2,7%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,60–1,18). При этом применение апиксабана было ассоциировано с меньшим количеством случаев больших кровотечений в сравнении с проведением стандартной терапии (0,6 и 1,8%; ОР 0,31; 95% ДИ 0,17–0,55,  $p < 0,001$ ). Сумма всех клинически значимых кровотечений также оказалась ниже у пациентов, находившихся на терапии апиксабаном.

Субанализ G.E. Raskob et. al. (2015) [15], проанализировавший основные конечные точки через 7, 21 и 90 дней от начала лечения, показал, что рецидив ВТЭО отмечен у 0,7%, 1,1% и 1,8% пациентов в группе апиксабана и у 0,9%, 1,3% и 2,2% в группе стандартной терапии через 7, 21 и 90 дней соответственно, что свидетельствует о сопоставимой эффективности апиксабана с терапией эноксапарином и варфарином. Изучение безопасности новой лечебной стратегии выявило лучшую безопасность апиксабана, оцениваемую по частоте большого кровотечения (0,1%, 0,2% и 0,4% пациентов с событиями в группе апиксабана vs 0,6%, 1,0% и 1,4% в группе сравнения через 7, 21 и 90 дней соответственно).

Основным выводом исследования AMPLIFY стала констатация высокой эффективности апиксабана, по меньшей мере не уступающей таковой варфарина, и его явного превосходства над варфарином в плане безопасности по риску развития кровотечений в лечении и вторичной профилактики ВТЭО, в т. ч. в различные временные интервалы.

Согласно эпидемиологическим данным, для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов: от 7% через 6 мес. от первого эпизода до 25% в течение 5 лет [16]. При этом частота рецидивов ВТЭО не зависит от клинической манифестации первого эпизода (т. е. одинакова после ТЭЛА и после ТГВ); однако у пациентов с ТЭЛА ВТЭО чаще повторяется как симптоматическая ТЭЛА, тогда как у пациентов после ТГВ она имеет тенденцию снова происходить в форме ТГВ.

С целью оценки возможностей пролонгированного применения апиксабана, его эффективности и безопасности у пациентов, уже находившихся ранее (6–12 мес.) на антикоагулянтной терапии по поводу ВТЭО, было проведено исследование AMPLIFY-EXT (AMPLIFY Extension).

Исследование AMPLIFY-EXT проводилось как двойное слепое, в котором пациенты с ВТЭО рандомизировались в ветви лечения для получения двух разных дозировок апиксабана (2,5 мг или 5 мг 2 р/сут) или плацебо [14]. Пациенты включались в исследование в случае клинической равнозначности решения о продолжении или прекращении антикоагулянтной терапии. За 12 мес. наблюдения за пациентами симптомный рецидив ВТЭО или смерть от любых причин возникали в 11,6% при приеме плацебо, в сравнении с 3,8% у тех, кто получал 2,5 мг апиксабана (ОР 0,33 vs плацебо; 95% ДИ 0,22–0,48), и с 4,2% у пациентов, получавших 5 мг апиксабана (ОР 0,36 vs плацебо; 95% ДИ 0,25–0,53). Частота больших кровотечений была 0,5% в группе плацебо, 0,2% – в группе 2,5 мг апиксабана, 0,1% – в группе 5 мг апиксабана; большие или клинически значимые малые кровотечения возникали в 2,7%, 3,2% (ОР 1,20 vs плацебо; 95% ДИ 0,69–2,10) и 4,3% (ОР 1,62 vs плацебо; 95% ДИ 0,96–2,73) случаев соответственно.

Результаты исследования AMPLIFY-EXT подтвердили целесообразность и безопасность продленного назначения апиксабана пациентам, перенесшим ВТЭО.

В настоящее время для длительной профилактики зарегистрирована доза апиксабана 2,5 мг 2 р/сут, которая была выбрана за счет лучшего баланса эффективности и безопасности. Таким образом, у апиксабана имеются изученные в клинических исследованиях дозы для каждого периода лечения и профилактики ВТЭО: 10 мг 2 р/сут – для лечения острого периода в течение 7 дней; 5 мг 2 р/сут – для дальнейшего лечения и профилактики рецидива, минимум 3 мес.; 2,5 мг 2 р/сут – для длительной вторичной профилактики.

Как известно, ВТЭО могут осложнять практически любой послеоперационный период, когда их развитию способствуют кровопотеря, иммобилизация, непосредственное воздействие на сосудистую стенку и другие факторы. Установлено, что операции по протезированию

крупных суставов влекут за собой существенное увеличение риска развития ВТЭО. В связи с этим в настоящее время рекомендована обязательная антикоагулянтная первичная профилактика ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [7].

Результаты двух РКИ – ADVANCE-2 и ADVANCE-3 подтвердили эффективность терапии апиксабаном 2,5 мг 2 р/сут в профилактике ВТЭО у больных после протезирования коленного и тазобедренного суставов [17, 18]. У пациентов, получавших 5 мг апиксабана в сутки, наблюдалось достоверное снижение суммарной частоты развития ВТЭО и смерти от любых причин, по сравнению с пациентами, находившимися на терапии эноксапарином в дозе 40 мг 1 р/сут, при этом не было выявлено достоверных различий между группами по частоте кровотечений.

Таким образом, апиксабан обладает хорошей доказательной базой в лечении и профилактике ВТЭО, однако при применении этого препарата, как и при применении любого антикоагулянта, врач может сталкиваться с рядом прикладных вопросов, связанных прежде всего с безопасностью проводимой терапии.

## БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Оценка экскреторной функции почек – одна из важных составляющих в профилактике кровотечений у пациента при терапии антикоагулянтами. На риск развития кровотечения также существенно влияют пожилой возраст пациентов, низкая масса тела, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и другие факторы. Идентификация факторов риска развития кровотечений привела к разработке различных клинических шкал, из которых наиболее широко используемой в настоящее время является шкала HAS-BLED (табл. 2) [19].

***Минимальная длительность антикоагулянтной терапии ВТЭО составляет 3 мес., а в ряде случаев она проводится более длительно, в частности, при повторном эпизоде проксимального ТГВ или ТЭЛА, при наличии у пациента активной онкологической патологии***

Если у пациента по шкале HAS-BLED количество баллов 3 и более, то его относят к группе высокого риска развития кровотечений, однако этот факт не должен рассматриваться как повод для однозначного отказа от терапии апиксабаном. В первую очередь следует рассмотреть возможность коррекции потенциально обратимых факторов, составляющих уровень риска (добиться снижения уровня артериального давления, уточнить показания к приему ацетилсалициловой кислоты или НПВП).

Когда у пациента, находящегося на антикоагулянтной терапии, все же развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его

источник. Если кровотечение возникло в течение 6 ч после последнего приема апиксабана, применение активированного угля или других сорбентов может уменьшить всасывание препарата, предотвращая его антикоагулянтное действие. В случае большого кровотечения бывает необходимо восстановить гемодинамическую стабильность, проводя инфузионную, а иногда и инотропную терапию.

Вопрос об отмене препарата или экстренном ингибировании его фармакологической активности должен решаться в индивидуальном порядке, т. к. препараты с прокоагулянтной активностью могут повысить риск тромботических осложнений.

Андексанет альфа был разработан как антитоксикант ингибиторов Ха фактора (апиксабана и ривароксабана), его регистрация ожидается в ближайшее время [20, 21].

Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие на сегодняшний день в РФ официально одобренных антитоксикантов НОАК, их небольшой период полувыведения и отсутствие кумулятивного эффекта по сравнению с таковыми варфарина являются преимуществами в случае развития кровотечения.

По данным крупных клинических исследований, все НОАК безопаснее варфарина в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений, но одновременно дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабан повышают относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

### НАЗНАЧЕНИЕ АПИКСАБАНА ПАЦИЕНТАМ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЙ

По данным анализа V. Geldhof et al. (2014), проведенного на основании данных всех завершившихся РКИ, апиксабан превосходил варфарин по безопасности в группах пациентов с повышенными рисками кровотечений: пожилого возраста и/или с нарушенной экскреторной функцией почек [22]. У пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в исследование ARISTOTLE, преимущество апиксабана перед варфарином в плане безопасности было более выраженным в отношении риска развития больших кровотечений в подгруппе пациентов с выраженной почечной дисфункцией [23].

**Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при индивидуальном подборе дозы препарата и постоянном мониторинге его антикоагулянтной активности по показателю МНО**

При сниженной экскреторной функции почек эффективность и безопасность НОАК, как и других антикоагулянтов, могут меняться, поэтому перед началом терапии рекомендуется оценить экскреторную функцию почек по формулам Кокрофта – Гаулта или MDRD [24].

От значений клиренса креатинина зависит выбор оптимальной дозы препарата, которая составляет для

**Таблица 2. Шкала индекса риска кровотечений HAS-BLED**

Фактор риска (каждый – 1 балл)		
H	Гипертензия	Систолическое АД >160 мм рт. ст.
A	Нарушение функции печени или почек	Диализ, креатинин >200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин > двух норм, АСТ/АЛТ > трех норм
S	Инсульт	
B	Кровотечение	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L	Лабильное МНО	Нестабильное/высокое МНО или TTR <60% времени
E	Возраст более 65 лет	
D	Лекарства или алкоголь	АСК, НПВП, алкоголизм

Примечание: TTR (time in therapeutic range) – время поддержания МНО в границах целевого диапазона.  
Адаптировано из: Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 138: 1093-100.

апиксабана: при значениях 15–49 мл/мин – 5 мг/сут (2,5 мг 2 р/сут); при скорости клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин требуются особая осторожность и тщательный мониторинг функции почек; апиксабан не рекомендуется назначать при значениях менее 15 мл/мин.

У пациентов с исходно нормальной функцией почек (при клиренсе креатинина более 80 мл/мин) или легкой (при клиренсе креатинина в пределах 50–79 мл/мин) почечной дисфункцией после назначения любого из НОАК, включая апиксабан, необходима ежегодная оценка функции почек. Она должна проводиться не реже 2 раз в год у пациентов с умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина в пределах 30–49 мл/мин).

### РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ АПИКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ВТЭО

Согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014 г. [9], которые на русском языке доступны на сайте Российского кардиологического общества [www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_esc](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc), стандартное лечение эпизода острой ТЭЛА (вопрос о показаниях и проведении тромболитической терапии при остром эпизоде ТЭЛА не обсуждается, т. к. выходит за рамки данной статьи) включает в себя назначение парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса) на 5–10 дней. Далее к парентеральному введению гепаринов добавляют либо АВК, либо один из НОАК. В случае проведения терапии апиксабаном его назначают немедленно либо через 1–2 дня терапии парентеральными антикоагулянтами. В первые 7 дней острой фазы апиксабан назначается в высокой дозе 10 мг 2 р/сут, затем 5 мг 2 р/сут.

Если пациенту с ВТЭО необходима продленная антикоагулянтная терапия, апиксабан может быть назначен в дозе 2,5 мг 2 р/сут.

## ОЦЕНКА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ АПИКСАБАНА

В результате ингибирования фактора Ха апиксабан может увеличивать протромбиновое время (ПВ), в меньшей степени – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Однако эти стандартные коагулологические показатели не используются для оценки антикоагулянтного действия апиксабана, т. к. при его назначениях в рекомендуемых дозах отмечается (не всегда) только небольшое увеличение времени свертывания крови, а ПВ может оставаться в пределах референтных значений [25].

**Апиксабан и ривароксабан ингибируют Ха фактор свертывания крови, а дабигатран этексилат является прямым ингибитором тромбина**

Для оценки фармакодинамических эффектов апиксабана могут использоваться более сложные коагулологические методы, в частности, определение анти-Ха активности, у которой продемонстрирована прямая корреля-

ционная взаимосвязь с концентрацией апиксабана в плазме [26].

Определение анти-Ха активности может потребоваться в некоторых клинических ситуациях: при развитии кровотечения, подозрении на передозировку препарата, экстренных крупных инвазивных вмешательствах, снижении функции почек.

Рутинный коагулологический контроль при применении апиксабана не требуется.

## ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АПИКСАБАНА ПРИ ВТЭО

Для практического врача часто актуален вопрос стоимости проведения пациенту антикоагулянтной терапии. На данный момент разница в цене собственно препаратов НОАК или варфарина весьма заметна и может влиять на выбор лечения у конкретного пациента. Однако целесообразно принимать во внимание стоимость лечения пациентов после возможных осложнений и риска летального исхода без должной антикоагуляции или, напротив, геморрагических осложнений такой терапии, а для варфарина – еще и стоимость мониторинга.

Результаты фармакоэкономических исследований показывают, что применение НОАК у пациентов с ВТЭО в конечном итоге обеспечивает снижение риска повторных эпизодов и смерти от всех причин, снижение риска

## ЭЛИКВИС® (апиксабан) зарегистрирован для применения для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА<sup>1</sup>



**ЭЛИКВИС® продемонстрировал эффективность и безопасность при применении по всем показаниям**

ВТЭ – венозная тромбозия; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозия легочной артерии.  
1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС® от 30.11.2016.

Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: – профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертония, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс I и выше по классификации NYHA). Исключение составляет пациенты с тяжелой и умеренно выраженной матримальной стенозом или искусственными клапанами сердца; – лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА) а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинически значимое кровотечение. При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови, обострения язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, бактериальном эндокардите, тромбоцитопении, тромбоцитопатии; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавнем перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертонии. Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, зависящих 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). Противопоказано применение с гепаринами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений. Бромоидный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция. Побочные действия: Частые: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровоотечение из десен, гематурия, гемиреморсия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. Перечень всех побочных эффектов приведен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы. Препарат Эликвис® принимается внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде. Водной дисперзией, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести получившую суспензию через раздаточный лоток. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дисперзии, желочном 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 (133 мкмоль/л) и выше после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов с перенесенным эндопротезированием тазобедренного сустава рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии 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 ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Лекарственное удостоверение: ПЛ00007, ПЛ001475. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Дата версии: 30.11.2016.



PR-ELI-RUS-0090 06.03.2017

ООО «Пфайзер Инновации»,  
Россия 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10.  
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300.  
www.pfizer.com

геморрагических осложнений, значительно сокращает затраты на мониторинг МНО и количество визитов к врачу по сравнению с таковыми при применении варфарина. Так, например, проведенный О.В. Шаталовой клинико-экономический анализ показал, что применение апиксабана для лечения ВТЭО позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с большой распространенностью, тенденцией к рецидивированию, возможными осложнениями и стоимостью лечения проблема антикоагулянтной профилактики и лечения ВТЭО чрезвычайно актуальна. Применение апиксабана позволяет эффективно лечить и проводить первичную и вторичную профилактику ВТЭО.

Апиксабан характеризует простота практического применения – ежедневный двукратный прием фиксированной дозы препарата без необходимости лаборатор-

ного контроля. Удобством для больного являются и небольшая частота лекарственных взаимодействий, и отсутствие пищевых ограничений.

**Апиксабан характеризует простота практического применения – ежедневный двукратный прием фиксированной дозы препарата без необходимости лабораторного контроля**

С позиций доказательной медицины показан высокий уровень безопасности терапии апиксабаном, превосходящей безопасность терапии варфарином даже при строгим контроле МНО, что нечасто наблюдается в реальной клинической практике.

Накапливающиеся данные об эффективности, безопасности и экономической целесообразности назначения апиксабана пациенту с ВТЭО позволят врачам сделать выбор антикоагулянтного препарата оптимальным в каждом клиническом случае.



## ЛИТЕРАТУРА

- Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2012, 25: 235-42.
- Bělohávek J, Dytrch V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18: 129-38.
- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012, 379: 1835-46.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL: Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*, 2010, 38: 495-501.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL: Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: Current trends and future projections. *Am J Hematol*, 2011, 86: 217-220.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact assessment group in Europe (VITAE): Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756-64.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2010, 4(1) вып. 2: 3-37.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e419S-e494S.
- The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 3033-3069.
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e152S-e184S.
- Fang MC, Fan D, Witt DM et al. The Association of Warfarin Control With Pulmonary Embolism Mortality: The CVRN VTE Study. *Circulation*, 2013, 128: A12186.
- Erkens PM, ten Cate H, Büller HR, Prins M.H. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, 7: e42269.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368: 699-708.
- Raskob GE, Gallus AS, Sanders P, Thompson JR, Agnelli G, Buller HR, Cohen AT, Ramacciotti E, Weitz JI. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost*, 2015 Dec 10, 115(4).
- Richard H., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1): 14-18.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010, 375(9717): 807-815.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2487-98.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 138: 1093-1100.
- Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*, 2012, 87(Suppl 1): S141-S145.
- Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol*, 2012, 87(Suppl 1): S119-S126.
- Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants Geldhof et al. *Thrombosis Journal*, 2014, 12: 21. <http://www.thrombosis-journal.com/content/12/1/21>.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
- Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 8(112): 7-37.
- Douxflis J, Chatelain C, Chatelain B et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*, 2013, 110(2): 283-94.
- Becker RC, Yang H, Barrett Y et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban – an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 32: 183-7.
- Шаталова О.В. Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2015, 11(6): 601-606.