

# УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЯМИ: РОЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

С.Р. Гиляревский\*

Российская медицинская академия последипломного образования

123995, Москва, Баррикадная, 2/1

Венозные тромбозы (ВТЭ) являются одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и могут приводить к смертельному исходу или развитию осложнений и инвалидности. Рассматриваются современные подходы к определению тактики лечения больных с ВТЭ. Освещается роль тромболитической терапии, а также выбор антикоагулянтов, в том числе новых пероральных антикоагулянтов (НОАК). Подробно рассматриваются результаты исследования EINSTEIN-PE – единственного специально запланированного и проведенного исследования НОАК у пациентов с тромбозом легочной артерии, подтвердившего обоснованность тактики монотерапии ривароксабаном.

**Ключевые слова:** венозные тромбозы, тромбоз легочной артерии, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):337-343**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-337-343>

**The advanced tactics of the management of patients with venous thromboembolism: the role of rivaroxaban at various stages of treatment**

S.R. Gilyarevskiy\*

Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common cardiovascular disease, and can lead to death or the development of complications and disability. Modern approaches to the determination of the treatment strategy in patients with VTE are considered. The role of thrombolytic therapy is highlighted, as well as the choice of anticoagulants, including new oral anticoagulants (NOAC). EINSTEIN-PE is the only, specially planned and performed study of the NOAC in patients with pulmonary embolism that confirmed the validity of monotherapy tactics with rivaroxaban in patients with VTE. The results of this study are considered in detail.

**Keywords:** venous thromboembolism, pulmonary embolism, new oral anticoagulants, rivaroxaban.

**Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):337-343**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-337-343>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [sgilyarevsky@rambler.ru](mailto:sgilyarevsky@rambler.ru)

## Введение

Термином венозные тромбозы (ВТЭ) объединяют тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). В целом, ВТЭ занимают третье место среди наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: ежегодная частота развития ВТЭ достигает 100-200 случаев на 100000 населения [1, 2]. ВТЭ в острой фазе могут приводить к смертельному исходу, а у выживших больных к развитию осложнений и инвалидности [3-6]. Однако при правильной тактике лечения во многих случаях можно предотвратить развитие таких неблагоприятных исходов.

Острая ТЭЛА представляет собой наиболее тяжелое проявление ВТЭ. Поскольку в большинстве случаев ТЭЛА развивается вследствие ТГВ, информация об эпидемиологии, факторах риска и естественном течении ТЭЛА была получена в ходе выполнения исследований, в которые были включены больные с венозными тромбозами в целом.

Точные данные об эпидемиологии ТЭЛА получить трудно в связи с тем, что нередко заболевание не про-

является клинически или диагноз устанавливается «случайно» в ходе обследования по поводу других заболеваний [2]. Следует, однако, напомнить, что в некоторых случаях внезапная смерть может становиться первым клиническим проявлением ТЭЛА [7, 8]. ТЭЛА во многих странах становится одной из частых причин смерти, развития осложнений и госпитализаций. Так, было подсчитано, что в 2004 г. в 6 странах Европейского союза с общей численностью населения 454,4 млн человек 317000 смертей было обусловлено ВТЭ [2]. Причем, лишь в 34% случаев смерть была обусловлена остро развившейся ТЭЛА, в то время как в 59% больных умерли от осложнений ТЭЛА, которая не была ранее своевременно диагностирована, и лишь у 7% больных, которые умерли в ранние сроки после развития заболевания, правильный диагноз ТЭЛА был установлен до смерти.

Результаты анализа регистров и баз данных выписанных больных с ТЭЛА и в целом с ВТЭ, которых не отбирали по определенным критериям, свидетельствуют о том, что смертность в течение 30 дней после развития заболевания достигает 9-11%, а в течение 3 мес – 8,6-17% [9-11].

В связи с этим представляется важным применение эффективных диагностических алгоритмов и методов лечения.

*Сведения об авторе:*

**Гиляревский Сергей Руджерович** – д.м.н.,

профессор кафедры клинической фармакологии

и терапии РМАПО

## Современные подходы к определению оптимальной тактики лечения больных с венозными тромбозами

В настоящее время существуют валидизированные алгоритмы, которые позволяют оптимизировать подходы к ведению пациентов с ВТЭ, а именно: ускорить диагностику и назначить наиболее подходящее лечение, а также уменьшить количество диагностических процедур. В основе алгоритмов – стратификация рисков на основе оценки клинического состояния пациента и расчет вероятности наличия ТГВ или ТЭЛА.

Клинические рекомендации по тактике ведения больных с ВТЭ Европейского общества кардиологов, которые были опубликованы в 2014 г. [12], предлагают подходы, которые позволяют существенно усовершенствовать тактику диагностики ТЭЛА, а также упрощают терапию у многих больных. Несмотря на преимущества в реальной клинической практике, предоставляемые возможности используются далеко не всегда.

В чем, вкратце, состоит подход к ведению пациентов с ТЭЛА? При обследовании больного с предполагаемым диагнозом “тромбоз легочной артерии” врач должен ответить на два главных вопроса, которые определяют как тактику дальнейшего обследования, так и тактику терапии.

Во-первых, следует оценить вероятность развития у больного ТЭЛА. Очевидно, что сделать это можно на основании «клинического здравого смысла». Если, например, у больного с предшествующим отеком и болезненностью одной ноги через некоторое время развилось предобморочное состояние, вслед за которым стала отмечаться сильная одышка, а при обследовании регистрировалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 100 уд/мин, то вероятность ТЭЛА очень высока. Поэтому, при такой высокой вероятности ТЭЛА для подтверждения диагноза необходимо применить метод визуализации сосудов легких. «Золотым стандартом» обследования в таких случаях считают выполнение компьютерной томографии (КТ)-ангиографии незамедлительно (возможна эхокардиография при недоступности КТ).

Напротив, если больной обращается с жалобами на одышку, но у него отсутствуют нарушения гемодинамики, а частота сердечных сокращений 70 уд/мин в отсутствие клинических признаков тромбоза глубоких вен или каких-либо других факторов риска развития ВТЭ, то вероятность ТЭЛА низкая. В таких случаях целесообразно определение концентрации D-димера в крови. В случае отрицательного результата можно, не выполняя каких-либо дополнительных диагностических вмешательств, не проводить терапию ТЭЛА. В случае положительного теста на D-димер придется применять дополнительные методы диагностики: КТ-ангиография (эхокардиография).

В помощь врачу разработаны и валидизированы шкалы и схемы, которые позволяют выбрать оптимальную тактику ведения пациента. Наиболее часто рекомендуют использование шкал Wells и модифицированной Женевской шкалы. В такие шкалы включены пункты, позволяющие оценить клинические характеристики в баллах, сумма которых отражает вероятность наличия ТЭЛА.

Второй вопрос, на который должен ответить врач, состоит в том, насколько высок риск смерти больного с ТЭЛА. Очевидно, что если у больного имеются признаки кардиогенного шока или стойкой артериальной гипотонии (снижение систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт.ст. или снижение на > 40 мм рт.ст. в течение более чем 15 минут, если такое снижение АД не обусловлено вновь развившейся аритмией, гиповолемией или сепсисом) риск смерти больного с ТЭЛА после развития заболевания считается высоким. У пациентов с ТЭЛА без шока и гипотензии для оценки риска смерти в течение 30 дней применяют специальную шкалу sPESI (Simplified Pulmonary embolism severity index), в которой учитываются такие параметры, как возраст (в годах), наличие рака, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни легких, ЧСС более 110 уд/мин, систолического АД менее 100 мм рт.ст., насыщение артериальной крови кислородом менее 90%. Суммируя баллы по каждому параметру, получают общую оценку вероятности 30-ти дневной смерти. У больных с артериальной гипотонией или кардиогенным шоком нет необходимости в оценке риска смерти по шкале sPESI, потому что вне зависимости от суммы баллов риск будет высоким. Более дифференцированную оценку риска смерти у больных с ТЭЛА выполняют с учетом дополнительных показателей, таких как наличие или отсутствие признаков дисфункции правого желудочка и/или наличие или отсутствие повышения маркеров повреждения миокарда в крови (например, тропонина). Средне-низкий риск устанавливается в тех случаях, когда при сохранении стабильной гемодинамики имеются либо признаки дисфункции правого желудочка, либо повышение концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови. Средне-высоким риск считается в тех случаях, когда при стабильной гемодинамике имеются как признаки дисфункции ПЖ, так и повышение концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови. Несмотря на возможность субъективной оценки вероятности ТЭЛА, считается, что использование специальных шкал и алгоритмов повышает точность определения вероятности наличия ТЭЛА и упрощает подход к ведению пациентов.

Для диагностики тромбоза глубоких вен также может применяться шкала, позволяющая определить вероятность ТГВ нижних конечностей по клиническим данным – индекс Wells. Шкала похожа на ту, что исполь-

зуется при стратификации риска ТЭЛА: каждому клиническому признаку соответствует балл, сумма которых определяет вероятность наличия ТГВ нижних конечностей. Если есть какие-либо признаки, позволяющие предположить наличие ТГВ, то дальнейшая диагностика включает в себя измерение уровня D-димера в крови. Высокая клиническая вероятность ТГВ и повышенный уровень D-димера свидетельствуют о необходимости проведения ультразвукового исследования. В случае если у пациента нормальный уровень D-димера и низкая вероятность ТГВ – проведения ультразвукового исследования можно избежать. Данная диагностическая тактика позволяет уменьшить частоту применения дополнительных инструментальных методов исследования, а также снижается частота ложно-положительных и ложно-отрицательных диагнозов вследствие чрезмерного применения ультразвуковой диагностики.

Таким образом, следуя определенной диагностической логике, возможно избежать выполнения лишних инструментальных и лабораторных исследований.

### **Роль тромболитической терапии при современном лечении больных с ВТЭ**

Следует отметить, что в соответствии с современными рекомендациями лишь у относительно небольшого числа больных с ВТЭ в момент обращения за медицинской помощью имеются показания для выполнения тромболитической терапии (ТЛТ). По данным обсервационных исследований число таких больных, у разных авторов, составляет от 4,2 до 18,5% [11-14]. Причем попытки расширить показания к применению ТЛТ у больных с ТЭЛА оказались безуспешными. В ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) РЕИТНО (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [15] оценивали клиническую эффективность и безопасность однократного болюсного введения фибринолитического препарата тенектеплазы в дополнение к стандартной антикоагулянтной терапии гепарином у больных с острой ТЭЛА и нормальным уровнем АД, у которых имеется средний риск развития неблагоприятного исхода. Последний устанавливали на основании наличия признаков дисфункции правого желудочка (по данным эхокардиографии или мульти-спиральной КТ грудной клетки), а также признаков повреждения миокарда по данным повышенного уровня тропонина I или тропонина T в крови. Результаты исследования свидетельствовали о том, что у больных с ТЭЛА и средним риском развития неблагоприятных исходов фибринолитическая терапия предупреждает развитие нарушений гемодинамики, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений и инсульта. В целом результаты исследования РЕИТНО подтверждают мнение о необходимости под-

робной стратификации риска у всех больных с ТЭЛА и средним риском смерти, а также о необходимости тщательного наблюдения за ними. Результаты исследования также свидетельствуют об относительной безопасности отказа от ТЛТ до тех пор, пока не разовьются нарушения гемодинамики. Таким образом, по мнению С.С. Elliott [16], в целом риск развития неблагоприятного исхода у больных со средним риском его развития может становиться минимальным при использовании тактики, включающей начальное применение антикоагулянтной терапии, с использованием ТЛТ только в тех случаях, когда в ходе наблюдения возникает потребность для ее выполнения по жизненным показаниям в связи с развитием нарушений гемодинамики. Следует отметить, что такая тактика закреплена в последнем варианте рекомендаций по ведению больных с острой ТЭЛА [12].

Согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов при ТГВ также не рекомендуется широкое применение регионарной тромболитической терапии (исключение: ТЛТ при первичном тромбозе подключичной вены).

### **Выбор оптимальной тактики терапии антикоагулянтами при лечении больных с венозными тромбозами**

Таким образом, очевидно, что у большинства больных с ТЭЛА и практически у всех больных с ТГВ применение антикоагулянтов остается основой терапии. В течение длительного периода стандартная тактика применения антикоагулянтов у больных с ВТЭ включала парентеральное введение антикоагулянтов, таких как эноксапарин, в течение не менее 5 дней, и прием варфарина, который начинается в течение этого периода и продолжается не менее 3 мес [17]. Несмотря на эффективность, такой режим терапии имеет определенные недостатки, поскольку применение эноксапарина обуславливает необходимость ежедневных подкожных инъекций, а при использовании варфарина требуются контроль параметров свертывания крови и подбор дозы. С появлением новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), не относящихся к антагонистам витамина К (АВК), появилась возможность упростить тактику лечения больных с ВТЭ. Такая усовершенствованная тактика позволяет либо после завершения терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) переводить больного на прием НОАК (дабигатрана или эдоксабана), либо использование НОАК в виде как начальной, так и поддерживающей терапии (при использовании ривароксабана или апиксабана). Такая тактика, при которой НОАК используется в качестве начальной и поддерживающей терапии, позволяет исключить период одновременного действия двух антикоагулянтов, что обуславливает снижение риска развития кровотечений.

Первые доказательства эффективности и безопасности применения одного перорального антикоагулянта как в остром периоде, так и для дальнейшей профилактики рецидивов были получены в ходе выполнения двух РКИ III фазы EINSTEIN-DVT (применение ривароксабана у пациентов с ТГВ) [18] и EINSTEIN-PE (исследование ривароксабана у пациентов с ТЭЛА), включившие в общей сложности 8281 пациента [19].

Результаты данных РКИ свидетельствовали о том, что у больных с ВТЭ (тромбоз глубоких вен и/или эмболия легочной артерии) применение ривароксабана в качестве монотерапии было не менее эффективно по сравнению с применением НМГ/варфарина при сходной безопасности (частота развития массивного или клинически значимого немассивного кровотечения). Более того, в ходе выполнения исследования EINSTEIN-PE [19], а также по результатам объединенного анализа двух исследований применение ривароксабана по сравнению со стандартной тактикой лечения сопровождалось статистически значимо более низкой частотой развития массивных кровотечений (снижение относительного риска в 2 раза). Остановимся несколько подробнее на исследовании EINSTEIN-PE, поскольку это единственное отдельное, специально запланированное и проведенное исследование НОАК у пациентов с ТЭЛА (n=4832).

В исследование включали больных с подтвержденной ТЭЛА с клиническими проявлениями как в сочетании с ТГВ, так и в его отсутствие. Критерии исключения были следующими: применение НМГ, фондапаринукса или нефракционированного гепарина в терапевтических дозах в течение более 48 час или в случае приема более одной дозы АВК до рандомизации; выполнение тромбэктомии; имплантация фильтра в нижнюю полую вену или применение фибринолитического средства по поводу данного эпизода ТЭЛА; наличие любых противопоказаний к применению эноксапарина, варфарина или аценокумарола, которые указаны в инструкции по применению препарата.

Больных распределяли в группы приема ривароксабана по 15 мг 2 р/сут в течение первых 3 нед с последующим приемом по 20 мг 1 р/сут. У больных, распределенных в группу стандартной терапии (СТ), применяли эноксапарин в дозе 1,0 мг на 1 кг массы тела 2 р/сут либо варфарин, либо аценокумарол, прием которых начинался в течение 48 час после рандомизации. Применение эноксапарина прекращали при достижении уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0 или более по данным анализов, выполненных в течение 2 последовательных дней (продолжительность применения эноксапарина составляла не менее 5 дней). Дозу АВК подбирали с целью достижения МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0. МНО оценивали не реже 1 раза в мес.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного показателя: частоты развития рецидива ВТЭ с клиническими проявлениями, включая как смертельную, так и несмертельную ТЭЛА или ТГВ. Безопасность терапии оценивали с помощью главного показателя безопасности: комбинированного показателя частоты развития клинически значимых кровотечений, включая массивные или клинически значимые немассивные кровотечения.

С марта 2007 г. по март 2011 г. в 263 исследовательских центрах, расположенных в 38 странах, в исследование были включены 4832 больных: в группу ривароксабана и группу стандартной терапии, 2419 и 2413 больных, соответственно.

В группе СТ медиана продолжительности применения эноксапарина достигала 8 дней (межквартильный диапазон – от 6 до 11 дней), а МНО к моменту прекращения применения эноксапарина у 83% больных составляло 2,0 или более. В группе СТ продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0), достигала 62,7% от общей продолжительности наблюдения, а продолжительность периода, в течение которого МНО составляло более 3,0 и менее 2,0, – 15,5 и 21,8%, соответственно. В группе ривароксабана степень соблюдения предписанного режима терапии более 80% отмечалась у 94,2% больных.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель эффективности (частота развития рецидива ВТЭ с клиническими проявлениями, включая как смертельную, так и несмертельную ТЭЛА или ТГВ) в группе ривароксабана и группе СТ развивались у 2,1 и 1,8% больных, соответственно [отношение риска 1,12 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,75 до 1,68; p=0,003 для односторонней границы не менее высокой эффективности применения ривароксабана по сравнению со стандартной терапией, равной 2,0, и p=0,57 для анализа, выполненного с целью определения преимуществ применения ривароксабана по сравнению со СТ]. К 21-му дню наблюдения, т.е. в конце периода приема ривароксабана, 2 р/сут, неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, в группе ривароксабана и группе СТ развивались у 0,7 и 0,9% больных, соответственно.

Неблагоприятные исходы, включенные в главный комбинированный показатель безопасности (частоты развития клинически значимых кровотечений), в группе ривароксабана и группе СТ развивались у 10,3 и 11,4% больных соответственно (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,76 до 1,07; p=0,23). Массивные кровотечения в группе ривароксабана развивались в 2 раза реже по сравнению с группой СТ: частота развития таких кровотечений достигала у 1,1 и 2,2% больных, соответственно (отношение риска 0,49 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79; p=0,003).

Таким образом, в ходе выполнения исследования EINSTEIN-PE впервые было доказано, что прием ривароксабана не менее эффективен, чем СТ, как в качестве начальной тактики, так и при длительном лечении больных с ТЭЛА и характеризуется благоприятным соотношением между риском и пользой терапии.

Следует обсудить несколько аспектов данного исследования. Его авторы считают, что включенные в исследование больные отражают достаточно широкий круг больных с ТЭЛА, сопровождающейся клиническими проявлениями, за исключением больных, у которых предполагается применение фибринолитической терапии. В целом у 1173 (почти 25%) больных, включенных в исследование, заболевание соответствовало анатомическим критериям распространенной ТЭЛА, а у 608 (13%) – критериям ограниченной ТЭЛА. Более того, примерно у 25% больных имелся сопутствующий ТГВ с клиническими проявлениями. Исходные характеристики больных, включая наличие факторов риска, были сходными с таковыми в ранее выполненных клинических исследованиях терапии у больных с ТЭЛА. В соответствии с существующей практикой продолжительность лечения больных достигала 3, 6 или 12 мес, причем у большинства больных терапия применялась в течение 6 мес или более.

Авторы исследования проанализировали факторы, которые могли повлиять на полученные результаты. В частности, качество СТ было приемлемым с точки зрения существующей клинической практики в отношении продолжительности периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне – 62,7% от общей продолжительности наблюдения. Продолжительность периода, в течение которого МНО превышало 3,0, составлял лишь 15,5% от общей продолжительности наблюдения. Такие результаты в лучшую сторону отличаются от данных, полученных в ходе выполнения других современных исследований, включавших больных с ВТЭ [20-22]. Степень соблюдения предписанного режима приема ривароксабана была высокой у 94% больных. Число больных, контакт с которыми был потерян, было незначительным.

Может вызывать возражения предложение применять одинаковую дозу ривароксабана у всех больных с ТЭЛА без оценки лабораторных показателей. В связи с этим был выполнен анализ в нескольких подгруппах больных для оценки как эффективности, так и безопасности исследуемой терапии. Частота развития повторных ВТЭ и кровотечений была сходной при использовании ривароксабана и СТ, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия ожирения, сохранности функции почек или распространенности ТЭЛА.

Решение о проведении начальной терапии с использованием интенсивного режима приема ривароксабана (15 мг 2 р/сут) в течение первых 3 нед было

обусловлено двумя причинами. Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о том, что отсутствие достаточно интенсивной начальной терапии приводило к неприемлемо высокой частоте развития рецидивов ВТЭ [23-26]. Кроме того, в ходе выполнения исследования II фазы применение ривароксабана 2 р/сут сопровождалось более ранним достижением равновесной концентрации, а также более высокой концентрацией в крови в конце действия препарата и более выраженным обратным развитием тромба через 3 нед терапии по сравнению с приемом ривароксабана 1 р/сут [27, 28]. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования EINSTEIN-PE кривые Каплана-Мейера в данном исследовании в группе ривароксабана и группе СТ были сходными при использовании такого режима терапии.

Тем не менее, предполагая возможность возражений по поводу применения ривароксабана в качестве начальной терапии, которые могли быть обусловлены сомнениями в сходной со СТ динамикой обратного развития тромбов, а также в связи с недостатком информации о динамике растворения тромбов у больных с острой ТЭЛА на фоне применения антикоагулянтов, было выполнено обсервационное исследование, которое включало первых 400 больных, рандомизированных в исследование EINSTEIN-PE в группу ривароксабана или группу СТ, у которых диагноз ТЭЛА был подтвержден с помощью КТ или перфузионной сцинтиграфии легких высокого разрешения [29]. Из 400 больных у 347 больных в течение примерно 21 дня после рандомизации были получены приемлемые результаты повторного КТ (n=264) или сцинтиграфии легких (n=83). В подгруппе больных, у которых выполнялось КТ, ривароксабан и стандартная терапия применялась у 49 и 51% больных; в подгруппе выполнения сцинтиграфии легких ривароксабан и СТ применялась у 46 и 54% больных, соответственно (p=0,6). Исходные характеристики больных, применявших ривароксабан и СТ, были сходными. По данным первого обследования с помощью КТ или сцинтиграфии легких средняя обструкция просвета сосуда в среднем достигала  $21 \pm 13\%$  (в отсутствие различий между методами визуализации; p=0,09). Через 3 нед относительное уменьшение обструкции сосуда достигало  $71 \pm 13\%$  по данным КТ и  $62 \pm 36\%$  – по данным сцинтиграфии. Полное растворение тромба отмечалось в целом у 44% больных по данным КТ и у 31% – больных по данным сцинтиграфии. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий по относительному уменьшению обструкции сосуда и частоте полного растворения тромба между больными, применявшими ривароксабан и СТ. Таким образом, были получены доказательства одинакового влияния приема ривароксабана и применения СТ на динамику обструкции сосудов легких и

вероятность полного растворения тромба. Таким образом, оба подхода к применению антикоагулянтной терапии были эффективными. Через 3 нед в целом полное или частичное растворение тромба отмечено у 41 и 47% больных, соответственно, а отсутствие динамики отмечалось лишь в 12% случаев. Ни в одном случае не отмечалось увеличение выраженности обструкции сосудов легких, а среднее относительное уменьшение выраженности обструкции достигало 71% [29].

Одним из опасений при использовании более высокой интенсивности начальной терапии ривароксабаном было возможное увеличение риска развития кровотечения. Однако в начальный период частота развития кровотечений оказалась сходной в обеих группах, а частота развития тяжелых кровотечений была ниже в группе ривароксабана. Более того, в ходе всего периода наблюдения в группе ривароксабана по сравнению с группой СТ была меньше частота развития внутричерепных кровоизлияний или опасных для жизни кровоизлияний в других областях.

До рандомизации у большинства больных применялся НМГ, использование которого практически неизбежно во всех клинических исследованиях, включающих больных с тромбозами, поскольку такая терапия соответствует современной тактике ведения больных вплоть до подтверждения диагноза. Примерно у 60% больных, включенных в исследование EINSTEIN-PE, продолжительность применения НМГ ограничивалась 1 днем, и менее чем у 2% больных НМГ до включения в исследование применялся более 2 дней. Авторы предполагали, что такое кратковременное применение НМГ вряд ли могло повлиять на частоту развития изучаемых клинических исходов.

Для более точного ответа на вопрос о влиянии предшествующего включению в исследования EINSTEIN DVT и EINSTEIN-PE кратковременного применения НМГ на его результаты был выполнен специальный анализ [30]. Из 8281 рандомизированных больных у 6937 (83,8%) больных до включения в исследование вводился гепарин (продолжительность периода между применением гепарина и рандомизацией в группе ривароксабана и группе СТ составляла  $1,04 \pm 0,74$  и  $1,03 \pm 0,42$  дня, соответственно). Результаты анализа данных 1344 (16,2%) больных, которым гепарин до включения в исследование не вводился, свидетельствовали о том, что частота развития повторных ВТЭ была сходной в группе ривароксабана и группе СТ: такая частота достигала 2,3 и 1,9%, соответственно (стандартизованное отношение риска  $1,11$  при 95% ДИ от 0,52 до 2,37). Более того, анализ данных больных, которым до рандомизации вводили гепарин, также свидетельствовал о сходной частоте развития повторных ВТЭ в группе ривароксабана и группе СТ: такая частота составляла 1,5 и 2%, соответственно (стандартизованное

отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,52 до 1,06;  $p=0,32$  для взаимодействия). Частота развития тяжелых и нетяжелых клинических значимых кровотечений при использовании ривароксабана статистически не отличалась от таковой при применении СТ как в случае введения гепарина до рандомизации (у 3% больных как при применении ривароксабана, так и СТ; стандартизованное отношение риска 0,98 при 95% от 0,75 до 1,29), так и в отсутствие введения гепарина до включения в исследование (у 3,7 и 4,4% больных, соответственно; стандартизованное отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,46 до 1,4;  $p=0,32$  для взаимодействия). Таким образом, несмотря на то, что большей части больных, включенных в исследования EINSTEIN-PE, до рандомизации вводился гепарин, не выявлено существенных различий в клинических эффектах ривароксабана и СТ как при использовании гепарина до начала исследования, так и в его отсутствие.

Таким образом, результаты исследования EINSTEIN-PE, включавшего больных с ТЭЛА, а также данные, полученные в ходе выполненного исследования, включавшего больных с ТГВ [21], подтверждают обоснованность тактики монотерапии ривароксабаном у больных с ВТЭ, т.е. использование ривароксабана по 15 мг 2 р/сут в течение первых 3 нед в качестве начальной терапии и длительно по 20 мг 1 р/сут с целью профилактики развития повторных ВТЭ. Следует напомнить и о возможности применения указанной тактики лечения ривароксабаном, если на начальных этапах терапии (обычно, на догоспитальном этапе) больным был введен НМГ, но, к сожалению, в реальной клинической практике врачи редко используют возможность применения ривароксабана в качестве базовой начальной терапии и на этапе стационарного лечения, а если назначают ривароксабан, то рекомендуют его применять для длительной профилактики после завершения курса СТ. Одна из задач данной статьи состоит в том, чтобы напомнить о возможностях начальной терапии ривароксабаном по 15 мг 2 р/сут в течение 21 дня, с последующим переходом на длительный прием поддерживающей терапии ривароксабаном по 20 мг 1 р/сут с целью профилактики рецидива ВТЭ. Такой подход не только не менее эффективен по сравнению с использованием эноксапарина и варфарина, но у больных с ТЭЛА приводит к снижению частоты развития массивных кровотечений, отрицательные клинические последствия которых трудно переоценить.

Ривароксабан представляет собой прямой ингибитор фактора Ха и одобрен к применению в разных странах мира по следующим показаниям: 1) лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА; 2) профилактика инсульта и системной тромбозии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного про-

исхождения; 3) профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях; 4) профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином [31, 32].

## Заключение

Диагностика и лечение пациентов с венозными тромбозами осложненными зачастую представляет непростую задачу для клинициста. В настоящее время существует возможность применения усовершенствованных подходов к лечению пациентов с ТГВ и ТЭЛА. С одной стороны, использование современных диагностических алгоритмов и шкал позволяет сделать подход к диагностике эффективнее, что, в том числе,

может принести экономическую пользу лечебному учреждению. С другой стороны, это применение современных препаратов, которые упрощают подход к терапии пациентов. Среди новых пероральных антикоагулянтов ривароксабан был первым одобренным к применению у больных с ВТЭ с первого дня лечения. Кроме того, возможность применения ривароксабана по 20 мг 1 р/сут на этапе длительной профилактической терапии после перенесенной ТЭЛА удобна для больных и обуславливает высокую степень соблюдения предписанного режима лечения и профилактики повторных ВТЭ [33]. Таким образом, в настоящее время врач имеет возможность вместо традиционных решений выбрать новую усовершенствованную тактику ведения пациентов с венозными тромбозами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

**Disclosures.** Author have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-2.
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
3. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P., et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138:1432-40.
4. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S., et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
5. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S., et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:332-338.
6. Faniok J., Piazza G., Zayaruzny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102:688-93.
7. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
8. Heit J.A. III, Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815.
9. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166:2:169-75.
10. Laporte S., Mismetti P., Décosny H., et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
11. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.
12. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
13. Otero R., Trujillo-Santos J., Cayuela A., et al. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry: systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J* 2007;30:1111-6.
14. Kukla P., Bryniarski L., Długopolski R., et al. Acute pulmonary embolism registry in the Małopolska region - clinical course. *Kardiologia* 2009;67:735-41.
15. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
16. Elliott C.G. Fibrinolysis of pulmonary emboli - steer closer to Scylla. *N Engl J Med* 2014;370:1457-8.
17. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., 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.
18. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
19. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
20. Büller H.R., Gallus A.S., Pillion G., et al. Enoxaparin followed by once-weekly idraparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:123-9.
21. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
22. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
23. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
24. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104.
25. Brandjes D.P.M., Heijboer H., Büller H.R., et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
26. Fiessinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L., et al. Ximelagatran vs low-molecular weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.
27. Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G., et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-86.
28. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIx-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation* 2007;116:180-7.
29. van Es J., Douma R.A., Kamphuisen P.W., et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013;11:679-85.
30. Prandoni P., Prins M.H., Cohen A.T., et al. Use of prestudy heparin did not influence the efficacy and safety of rivaroxaban in patients treated for symptomatic venous thromboembolism in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN-PE studies. *Acad Emerg Med* 2015;22:142-9.
31. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. 2014. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). Accessed November 17, 2014.
32. Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto (rivaroxaban) Prescribing Information. 2014. Available at: [http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto\\_0.pdf](http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf). Accessed November 17, 2014.
33. Weitz J.I., Connolly S.J., Patel I., et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.

Поступила: 21.06.2016

Принята в печать: 21.06.2016