



Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией легочной артерии

А.Д. Эрлих, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyertikh@gmail.com

Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

В настоящем материале собрана информация о возможностях использования ривароксабана, а также других не-витамин-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) как в острый, так и в более поздний период заболевания. Вышедшие в свет в 2019 г. обновленные клинические руководства Европейского кардиологического общества несколько изменили правила лечения, установив, что если старт антикоагулянтной терапии планируется с оральных препаратов, то для этого предпочтительно использовать один из НОАК. Эффективность и безопасность ривароксабана при острой ТЭЛА была установлена в рандомизированном клиническом исследовании EINSTEIN-PE. В нем ривароксабан показал сопоставимую со стандартной терапией эффективность по предотвращению случаев повторной легочной эмболии, но при этом использование ривароксабана было связано с меньшим числом больших кровотечений. Рекомендуемая схема использования ривароксабана при острой ТЭЛА – 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, затем – 20 мг 1 раз в день в течение не менее 3 месяцев.

В материале изложены вопросы, связанные с необходимостью продления антикоагулянтного лечения сверх установленных стандартных сроков (3–6 месяцев), и вопросы выбора препарата для продленного лечения. Среди других НОАК ривароксабан обладает наиболее полной доказательной базой в отношении продленного лечения после ТЭЛА, так как его эффективность была доказана в нескольких исследованиях. Важно отметить, что ривароксабан является единственным НОАК, который по предотвращению развития повторной тромбоэмболии превосходил не только плацебо (в исследовании EINSTEIN-Extension), но и активный препарат (а именно аспирин в исследовании EINSTEIN-CHOICE). При этом ривароксабан был сопоставим как с плацебо, так и с аспирином по профилю безопасности.

Одной из новых позиций в современных клинических руководствах по лечению ТЭЛА является возможность использовать НОАК у пациентов с активным онкологическим заболеванием. В отношении ривароксабана основанием для этого стали результаты исследования SELECT-D, в котором ривароксабан у пациентов с раком и ТЭЛА оказался эффективнее по предотвращению повторных событий по сравнению со стандартным лечением далтепаринном, имея сравнимые показатели безопасности.

Таким образом, имеющиеся данные нескольких клинических исследований у пациентов с ТЭЛА (в острый и отдаленный периоды) подтверждают возможность активного применения ривароксабана в этой клинической ситуации.

Ключевые слова: ТЭЛА, НОАК, ривароксабан, антикоагулянт, эффективность, безопасность

Для цитирования: Эрлих А.Д. Использование ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией легочной артерии. *Атеротромбоз*. 2019(2):10-18. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-10-18

Конфликт интересов: статья подготовлена к публикации при участии фармацевтической компании АО «Байер», однако это не повлияло на мнение автора.

Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism

Aleksey D. Ertikh, , ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyertikh@gmail.com

City Clinical Hospital No. 29 them. NE Bauman of Moscow Health Department; 2, Gospitalnaya ploshchad, Moscow, 123001, Russia

Abstract

This article contains information on the possibilities of using rivaroxaban and other non-vitamin K-associated oral anticoagulants (novel oral anticoagulant (NOAC)) in patients with pulmonary embolism (PE) in both acute and later stages of the disease. In 2019, the European Cardiology Society released updated clinical guidelines, which slightly changed the rules of treatment. The rules state that if the anticoagulant therapy is planned to be started with oral drugs, it is recommended to use one of NOACs. The results of the Einstein-PE randomized clinical study proved the efficacy and safety of rivaroxaban in acute pulmonary embolism. In this study, rivaroxaban showed efficacy for prevention cases of repeated pulmonary embolism that was noninferior to the standard therapy. On top of that, the use of rivaroxaban was associated with fewer large bleeding. The recommended regimen for the use of rivaroxaban in acute pulmonary embolism is 15 mg twice daily for 21 days, then 20 mg once daily for at least 3 months.

The article outlines issues related to the need to extend anticoagulant treatment beyond the established standard terms (3-6 months) and issues of choosing a drug for extended treatment. Among other NOACs, rivaroxaban has the most comprehensive evidence base for extended treatment after PE, as its efficacy has been proven in several studies. It is important to note that rivaroxaban is the only NOAC, which was superior not only to placebo (in the EINSTEIN-Extension study), but also to the active drug (more precisely, aspirin in the EINSTEIN-CHOICE study) in preventing the development of re-thromboembolism. At the same time, the safety profile of rivaroxaban was comparable with both placebo and aspirin.

The possibility to use NOACs in patients with active oncological disease is one of the new positions in modern clinical guidelines for the treatment of PE. As for rivaroxaban, the reason for this was the results of the SELECT-D study, in which rivaroxaban proved to be more efficient in preventing recurrence compared to the standard treatment with dalteparin, having comparable safety indicators in patients with cancer and PE.

Thus, the available data from several clinical studies in patients with PE (in the acute and long-term periods) confirm the possibility of active use of rivaroxaban in this clinical situation.

Keywords: PE, NOAC, rivaroxaban, anticoagulant, efficacy, safety

For citation: Erlikh A.D. Rivaroxaban use in the treatment of patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2019(2):10-18. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-10-18

Conflict of interest: the article was prepared for publication with the participation of Bayer pharmaceutical company, but this did not affect the author's opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозэмболии легочной артерии (ТЭЛА), согласно классической теории, обусловлено сочетанием состояния гиперкоагуляции, венозным стазом и эндотелиальной дисфункции. Активное воздействие на тромбиновое звено свертывания крови с помощью антикоагулянтов является ключевым звеном в лечении ТГВ и ТЭЛА [1].

Говоря об использовании антикоагулянтов в современной клинической практике, можно выделить несколько проблем: 1) выбор антикоагулянта с наиболее оптимальным соотношением эффективности (предотвращение смерти и эмболических событий) и безопасности (риск развития кровотечений); 2) сроки начала антикоагулянтного лечения и выбор сроков его окончания; 3) выбор антикоагулянта для отдельных групп пациентов.

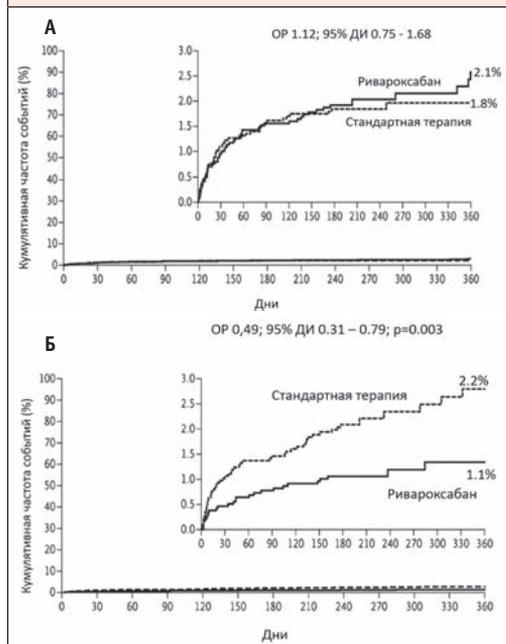
В настоящей работе будет сделан акцент на использовании препарата ривароксабан, который достаточно хорошо изучен у пациентов с ТГВ/ТЭЛА.

Тем интереснее это будет сделать, учитывая, что в 2019 г. вышли в свет обновленные клинические руководства Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по лечению пациентов с легочной эмболией [1].

ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД

Одним из ключевых новшеств в антикоагулянтном лечении ТЭЛА является положение о том, что для пациентов, у которых в качестве стартового лечения может быть использован оральным антикоагулянт, рекомендовано использовать один из не-витамин-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) – апиксабан, дабигатран, ривароксабан

РИСУНОК. Результаты исследования EINSTEIN-PE: частота тромбоземболических событий (А) и частота больших кровотечений (Б)
FIGURE. EINSTEIN-PE study results: incidence of thromboembolic (A) and major bleeding events (B)



или эдоксабан¹. Это положение в современных руководствах относится к классу IA, то есть приносящее очевидную пользу и имеющее высокую доказательную базу.

Говоря о доказательной базе использования ривароксабана у пациентов с ТЭЛА, нужно отметить, что данные были получены в довольно крупном рандомизированном клиническом исследовании EINSTEIN-PE (рис.) [2]. В нем сравнивались лечебные подходы с применением эноксапарина и последующим переходом на прием антагониста витамина К [АВК] (стандартная терапия) с приемом ривароксабана по схеме 15 мг 2 раза в сутки 3 недели, а затем 20 мг 1 раз в день. Всего

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

в исследование было включено 4832 пациента с симптоматической острой ТЭЛА независимо от наличия у них ТГВ. Через 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации у включенных в исследование пациентов оценивали частоту развития повторной симптомной легочной эмболии (критерий эффективности), а также случаи развития больших или клинически значимых небольших кровотечений (критерий безопасности).

Результаты исследования показали, что по предотвращению повторных случаев ТЭЛА ривароксабан был не хуже «стандартной терапии»: 50 событий (2,1%) vs 44 события (1,8%) [относительный риск (ОР) 1,12; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,75–1,68; p = 0,003 для отсутствия различий]. При сопоставимой эффективности ривароксабан в исследовании EINSTEIN-PE, несомненно, выиграл по безопасности: частота случаев больших кровотечений в группе ривароксабана была почти в два раза меньше, чем в группе стандартной терапии: 26 (1,1%) vs 52 случая (2,2%) [ОР 0,49; 95%ДИ 0,31–0,79; p = 0,003 для различия] [2].

Важно отметить, что в исследовании EINSTEIN-PE, как и в других, где есть группа пациентов, получавших антагонист витамина К, выявился очевидный недостаток этого лечения: сложность достижения целевого МНО. Даже в клиническом исследовании, где контроль за лечением традиционно куда строже, чем в реальной практике, время нахождения МНО в терапевтических значениях было в среднем 62,7%. При этом приверженность к приему ривароксабана свыше 80% была отмечена у 94,2% пациентов [2]. В целом результаты исследования EINSTEIN-PE концептуально совпадают с результатами клинических исследований с другими НОАК, куда включались пациенты как с ТЭЛА, так и с ТГВ: AMPLIFY с апиксабаном [3], HOKUSAI VTE с эдоксабаном¹ [4] и RE-COVER I и II с дабигатраном [5, 6]. В каждом из этих исследований

НОАК по эффективности не уступали стандартной терапии и превосходили ее по показателям безопасности. Так, в метаанализе этих исследований было показано, что применение НОАК по сравнению с АВК было связано с уменьшением частоты больших кровотечений на 31% (ОР 0,61; 95%ДИ 0,45–0,83) при статистически неразличимой частоте повторных тромбоэмболий (ОР 0,90; 95%ДИ 0,77–1,06) [7].

Клинические рекомендации определяют состояния, при которых НОАК не должны использоваться у пациентов с ТГВ/ТЭЛА: а) выраженная почечная дисфункция (клиренс креатинина <30 мл/мин), б) беременность или грудное вскармливание, в) антифосфолипидный синдром (АФС) и г) признаки высокого риска с нестабильной гемодинамикой, требующие проведения тромболитической терапии [1].

Говоря о выборе того или иного НОАК для стартового лечения ТЭЛА, надо отметить, что не было ни одного исследования, в котором бы проводилось прямое сравнение различных НОАК между собой. Поэтому как ривароксабан, так и другие НОАК могут быть использованы в качестве антикоагулянтного лечения при ТЭЛА (лечение дабигатраном должно быть начато только после 5 дней применения парентерального антикоагулянта). При этом, назначая тот или иной препарат в острый период ТЭЛА, врач должен примерно представлять, есть ли у пациента необходимость продлить антикоагулянтное лечение сверх стандартных 3–6 месяцев [1].

ВЫБОР ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ПРОДЛЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Положения клинических руководств 2019 г. определяют особенности выбора длительности антикоагулянтного лечения после ТГВ/ТЭЛА:

- Антикоагулянтное лечение в терапевтических дозах рекомендовано всем пациентам на срок не менее 3 месяцев (класс IA).
- Пациентам с первым эпизодом ТГВ/ТЭЛА, вторичным к значимому преходящему/обратимому фактору риска, рекомендовано прекращение терапевтического использования орального антикоагулянта через 3 месяца (класс IB).
- Неопределенное по длительности лечение оральными антикоагулянтами в терапевтических дозах рекомендовано пациентам с повторным эпизодом венозной эмболии, не связанным со значимым преходящим или обратимым фактором риска (класс IB).
- Пациентам с АФС рекомендовано лечение антагонистом витамина К на неопределенно долгое время (класс IB).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА без явных выявляемых факторов риска (класс IIaA).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с персистирующим фактором риска, но не АФС (класс IIaC).
- Продление на неопределенное время лечения оральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с незначимым преходящим или обратимым фактором риска (класс IIaC).

В *таблице* представлены различные факторы, определяющие риск повторных эпизодов ТЭЛА в течение длительного времени.

Можно видеть, что есть довольно большая группа пациентов, которым будет требоваться продление антикоагулянтной терапии свыше 3 месяцев, хотя для многих пациентов с низким и промежуточным риском можно будет принять решение о прекращении антикоагулянтной терапии. Это решение порой приходится принимать с учетом дополнительных факторов

продления и прекращения антикоагулянтного лечения.

К дополнительным факторам продленной антикоагуляции может относиться мужской пол, повышенный уровень D-dimer или сохраняющиеся УЗДГ-признаки венозного тромбоза в конце стандартной антикоагулянтной терапии.

К дополнительным факторам возможного прекращения антикоагулянтного лечения относятся признаки высокого риска кровотечения: 1) пожилой возраст (особенно >75 лет); 2) предшествующие кровотечения (не связанные с обратимой или излечиваемой причиной); 3) активный рак; 4) предшествующий инсульт (и геморрагический, и ишемический); 5) сопутствующая антитромбоцитарная терапия или лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (которые должны

быть исключены по возможности); 6) хроническая почечная дисфункция; 7) другие серьезные острые или хронические заболевания; 8) плохой контроль антикоагулянтной терапии (относится к пациентам, принимающим АВК) [1].

Говоря о выборе антикоагулянта для продления лечения ТЭЛА можно сказать, что ривароксабан является в этом отношении наиболее изученным. Первым исследованием, в котором была показана возможность его использования для продления антикоагулянтного лечения, стало исследование EINSTEIN-Extension [8]. В это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включались пациенты, которые уже участвовали в исследованиях EINSTEIN-PE и EINSTEIN-DVT из-за ТЭЛА или ТГВ соответственно. Через запланированные 6 или 12 месяцев антикоагулянтного лечения пациенты были рандомизированы либо к продолжению приема

ТАБЛИЦА. Риск повторных эпизодов ТЭЛА в течение длительного времени, основанный на различных факторах риска

TABLE. Long-term risk of episodes of recurrent PE based on various risk factors

Риск повторения ТЭЛА	Категории факторов риска	Примеры
Низкий (<3% в год)	Большие преходящие или обратимые факторы риска, связанные с >10-кратным повышением риска повторной ТЭЛА (в сравнении с пациентами без факторов риска)	<ul style="list-style-type: none"> • Операция с общей анестезией >30 минут • Пребывание на больничной койке из-за острого заболевания ≥ 3 дня • Травма с переломом
Промежуточный (3–8% в год)	Преходящие или обратимые факторы риска, связанные с ≤10-кратным повышением риска повторной ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция с анестезией <30 минут • Пребывание на больничной койке из-за острого заболевания < 3 дня • Прием эстрогенов/контрацепция • Беременность или послеродовой период • Постельный режим из-за острого заболевания вне стационара • Повреждение ноги (без перелома), связанное с ограничением подвижности на ≥ 3 дня • Многочасовой перелет
	Неонкологические персистирующие факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительное заболевание кишечника • Острое аутоиммунное заболевание
	Невыясненные факторы риска	
Высокий (>8% в год)		<ul style="list-style-type: none"> • Активный рак • Один или более предыдущих эпизодов ТЭЛА при отсутствии значимых преходящих или обратимых факторов риска • Антифосфолипидный синдром

ривароксабана в дозе 20 мг, либо к приему плацебо еще на 6–12 месяцев. В исследовании было включено 1197 пациентов, и за время лечения частота новых тромбоземболических событий среди тех, кто получал ривароксабан, составила 1,3% (8 пациентов из 602), а среди тех, кто получал плацебо, – 7,1% (42 пациента из 594). Частота больших кровотечений за время лечения была крайне мала: они произошли у 4 пациентов, принимавших ривароксабан, и ни у кого в группе плацебо ($p = 0,11$). И хотя частота клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема ривароксабана была выше, 32 пациента (5,4%) vs 7 (1,2%), анализ общего клинического преимущества (объединение случаев тромбоземболии и больших кровотечений) показал статистически значимое преимущество ривароксабана: 12 пациентов (2,0%) vs 42 пациента (7,1%) со снижением относительного риска на 78% (ОР 0,28; 95%ДИ 0,15–0,53) [8].

Таким образом, исследование EINSTEIN-Extension показало несомненную пользу от продления лечения перенесенной ТЭЛА ривароксабаном сверх стандартного срока. Еще одно важное исследование – EINSTEIN-SHOICE [9] было посвящено сравнению использования различных доз ривароксабана с аспирином для предотвращения тромбоземболических событий после стандартного антикоагулянтного лечения из-за ТГВ/ТЭЛА. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании включенные пациенты ($n = 3365$) были рандомизированы на 3 группы: получавшие ривароксабан 20 мг 1 раз в день, получавшие ривароксабан 10 мг 1 раз в день или получавшие аспирин 100 мг 1 раз в день. В качестве первичной «конечной точки» оценивалась частота развития новой симптомной фатальной или нефатальной тромбоземболии, которая за 12 месяцев лечения произошла у 17 пациентов (1,5%) на 20 мг ривароксабана, у 13 (1,2%) на 10 мг ривароксабана и у 50 (4,4%) на фоне приема аспирина. Таким образом, прием 20 мг

ривароксабана снижал частоту симптомной эмболии на 66% по сравнению с аспирином (ОР 0,34; 95%ДИ 0,20–0,59; $p < 0,001$), а прием 10 мг ривароксабана – на 74% по сравнению с аспирином (ОР 0,26; 95%ДИ 0,14–0,47; $p < 0,001$). При таком очевидном преимуществе ривароксабана над аспирином по эффективности показатели безопасности в трех группах сравнения – ривароксабан 20 мг, ривароксабан 10 мг и аспирин – значимо не различались, и частота больших кровотечений составила 0,5, 0,4 и 0,3% соответственно, а частота небольших клинически значимых кровотечений – 2,7, 2,0 и 1,8% соответственно.

Таким образом, в исследовании EINSTEIN-SHOICE было показано, что для продленного антикоагулянтного лечения ТГВ/ТЭЛА может быть использована уменьшенная доза ривароксабана 10 мг [9].

Важно отметить, что не для всех НОАК была показана возможность эффективно и безопасно быть использованными для продления сверх стандартных сроков лечебной антикоагуляции. Так, в исследовании AMPLIFY-EXTENSION [10] апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день показал достоверно меньшую частоту повторной ТЭЛА или смерти по сравнению с плацебо при сопоставимых показателях безопасности. Использование дабигатрана для продленного антикоагулянтного лечения было изучено в исследованиях RE-MEDI и RE-SONATA. Объединенные данные этих программ показали, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день хотя и превосходил плацебо по предотвращению повторной ТЭЛА, но значительно уступал по безопасности и был связан с более чем в 2 раза превосходящей плацебо частотой больших кровотечений (5,3% vs 1,8%).

Таким образом, по результатам клинических исследований по изучению различных НОАК для продленной антикоагуляции положения современных руководств говорят следующее: если решено принять решение о продлении

антикоагулянтного лечения у пациентов с ТЭЛА без активного онкологического процесса уменьшенной дозой НОАК, должно быть рассмотрено использование апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) или ривароксабана (10 мг 1 раз в день) через 6 месяцев лечебной антикоагуляции (рекомендация класса IIaA) [1].

При этом ривароксабан является единственным препаратом, который показал свою пользу по продлению антикоагулянтного лечения в исследованиях, где он сравнивался не только с плацебо, но и с активным препаратом – аспирином [9]. Это важно понимать, так как аспирин в исследовании со схожими показаниями по продлению антитромботического лечения после стандартной антикоагулянтной терапии INSPIRE [11] показал свое превосходство перед плацебо (частота повторных тромботических осложнений составила 5,1% в группе аспирина и 7,5% в группе плацебо; ОР 0,68; 95%ДИ 0,51–0,90; $p = 0,008$).

В клинической практике решение о том, что в случае необходимости антикоагулянтное лечение после ТЭЛА может быть продолжено, зачастую должно приниматься еще на старте антикоагулянтной терапии. Поэтому знание о том, что у препарата есть возможность быть использованным для продления лечения, может быть важным аргументом в принятии клинических решений. Это тем более важно, что замена одного препарата другим по ходу лечения может быть связана с худшей приверженностью и с потенциально худшими исходами.

ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Несомненно, выбирать отдельные группы пациентов довольно сложно ввиду их невероятного множества. Поэтому здесь будут рассмотрены лишь некоторые группы пациентов: а) беременные;

б) пациенты с тяжелой почечной дисфункцией; в) «хрупкие» пациенты; г) пациенты с активным кровотечением и д) пациенты с раком.

У беременных пациенток с ТЭЛА клинические руководства рекомендуют использовать низкомолекулярный гепарин (НМГ) весь срок беременности и не менее 6 недель после родов. Не рекомендовано использовать НОАК во время беременности и периода лактации. Рекомендуется выявлять пациенток высокого риска ТЭЛА для профилактического использования НМГ в случае будущих беременностей.

У пациентов с тяжелой почечной дисфункцией в качестве стартовой антикоагулянтной терапии рекомендовано использовать нефракционированный гепарин (с тщательным контролем АЧТВ).

У очень пожилых и «хрупких» пациентов необходимо оценивать клиническую вероятность ТЭЛА так же, как и у остальных пациентов. В целом у таких пациентов использование НОАК предпочтительно перед АВК, однако при сниженном клиренсе креатинина (>30 мл/мин). Для таких пациентов очень важно строго учитывать особенности полифармации, помогать соблюдать интервалы между приемами препаратов, более часто оценивать почечную и печеночную функции, регулярно переоценивать риск кровотечений.

При активном кровотечении и невозможности использовать антикоагулянты пациенту с ТЭЛА показана установка фильтра в нижнюю полую вену (преимущественно снимаемого). При этом также рекомендована регулярная переоценка необходимости возобновления/начала приема антикоагулянта после прекращения кровотечения и необходимости удаления фильтра.

У пациентов с острым ТГВ/ТЭЛА на фоне онкологического процесса современные клинические руководства рекомендуют рассмотреть возможность использовать ривароксабан или эдоксабан¹ в качестве альтернативы НМГ, за исключением

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

пациентов с гастроинтестинальным раком (класс рекомендаций Па). В отношении ривароксабана такая возможность была показана по результатам исследования SELECT-D [12], где стандартная терапия ТГВ/ТЭЛА у пациентов с раком (далтепарин 200 ЕД/кг п/к 1 раз в день в течение 30 дней, затем 150 ЕД/кг 1 раз в день 5 месяцев) сравнивалась с приемом ривароксабана (15 мг 2 раза в день 21 день, затем 20 мг в день до 6 месяцев). Важно отметить, что более половины включенных пациентов имели метастатические поражения, почти 70% получали лечение рака на момент включения (из них 81% – химиотерапию). Всего в исследование было включено 406 пациентов (средний возраст 67 лет), у которых частота повторной ТЭЛА за время лечения составила 11% в группе далтепарина и 4% в группе ривароксабана (ОР 0,43; 95%ДИ 0,19–0,99). По частоте развития больших кровотечений группы сравнения значимо не различались – 4% для далтепарина vs 6% для ривароксабана (ОР 1,83; 95%ДИ 0,68–4,96), не было также различий по частоте фатальных кровотечений (по 0,5%). При этом большинство развившихся кровотечений были гастроинтестинальными, поэтому авторы клинических рекомендаций ввели ограничение на использование ривароксабана у пациентов с ТГВ/ТЭЛА и раком верхних отделов ЖКТ (эти же ограничения относятся также и к эдоксабану¹) [12, 13]. В целом результаты исследования SELECT-D крайне важны для практической медицины, так как у

¹ В настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

многих пациентов с ТГВ/ТЭЛА и раком, которым требуется длительная антикоагуляция, применение ривароксабана и далтепарина позволяет избавиться от необходимости длительно использовать подкожные инъекции НМГ, которые ранее были единственно доказанным лечением у этих пациентов. При этом уже через несколько месяцев большинство пациентов прекращают адекватное лечение из-за неудобства инъекционных препаратов. Возможность использовать ривароксабан при сочетании ТГВ/ТЭЛА с раком может способствовать большей приверженности к лечению, а значит, может быть связана с лучшими исходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение надо отметить, что антикоагулянтное лечение пациентов с ТЭЛА с использованием НОАК заняло прочное место в ежедневной клинической практике. По данным российского регистра ТЭЛА «СИРЕНА» (которые были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 года в Екатеринбурге и пока не опубликованы), НОАК были назначены 59% пациентов с диагностированной ТЭЛА. При этом ривароксабан оказался наиболее часто используемым препаратом среди других НОАК – его получали 33% пациентов.

Поступила / Received 19.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 03.12.2019

Принята в печать / Accepted 03.12.2019

МА-XAR-RU-0124-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;(00):1–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. The EINSTEIN – PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012;(366):1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
3. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;(369):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
4. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;(369):1406–1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.

5. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S.Z. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
6. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al., on behalf of the RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
7. van Es N., Coppens M., Schulman S., Middeldorp S., Büller H.R. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;(124):1968–1975. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
8. Romualdi E., Donadini M.P., Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):841–844. doi: 10.1586/erc.11.62.
9. Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M.H., Bauersachs R., Westendorf J.B., Bounameaux H., Brighton T.A., Cohen A.T., Davidson B.L., Decousus H., Freitas M.C.S., Holberg G. et al. for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;(376):1211–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.
10. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
11. Simes J., Becattini C., Agnelli G., Eikelboom J.W., Kirby A.C., Mister R., Prandoni P., Brighton T.A. INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation.* 2014;130(13):1062–1071. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008828.
12. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn J.A., Lyman G.H., Hutchinson C., MacCallum P., Kakkar A., Hobbs F.D.R., Petrou S., Dale J., Poole C.J., Maraveyas A., Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Information about the author:

Aleksey D. Erlikh, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiovascular Resuscitation and Intensive Care Unit, State Budget Institution of Health of the city of Moscow «City Clinical Hospital No 29 them. NE Bauman Moscow Health Department»; 2, Gospitalnaya ploshchad, Moscow, 123001, Russia; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com