

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), занимают третье место в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии, уступая лишь инфаркту миокарда и инсульту [1]. Заболеваемость ВТЭО в общей популяции также довольно высока и составляет 1–2 случая на 1 000 человек в год [2]. Кроме того, для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов, достигающая 25% в течение 5 лет [3]. По мнению многих исследователей, факторы, ассоциированные с увеличением риска рецидива ВТЭО, в большинстве случаев обусловлены недостаточно эффективной начальной антикоагулянтной терапией, а также недостаточной степенью антикоагуляции и длительностью приема антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения.

Антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ВТЭО. В соответствии с текущими рекомендациями [4] стандартный подход к лечению предполагает использование парентеральных антикоагулянтов в течение 5–7 дней с последующим пероральным приемом антагонистов витамина К (АВК) не менее 3 месяцев. Известны две группы АВК: производные индандиона и кумарина. Представителем первой группы является фенилин, к кумариновым производным относятся аценокумарол и варфарин. По мнению экспертов, кумариновые производные обладают преимуществами над индандионовыми из-за лучших фармакокинетических свойств, обеспечивающих более предсказуемый и стабильный антикоагулянт-

ный эффект. Кроме того, основную часть доказательной базы эффективности АВК составляют исследования, в которых использовали производное кумарина варфарин. Поэтому эксперты рекомендуют при показаниях к АВК в первую очередь применять варфарин.

Рекомендуемый экспертами подход к лечению острого эпизода ВТЭО достаточно эффективен, но обременителен как для врачей, так и для пациентов. Несмотря на то, что варфарин является хорошо изученным препаратом с доказанной эффективностью, и к настоящему моменту в мире накоплен огромный опыт его применения при различных заболеваниях, терапия варфарином, тем не менее, имеет ряд особенностей, ограничивающих его использование. К ним относятся «узкое» терапевтическое окно, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), множественные лекарственные и пищевые взаимодействия варфарина, а также серьезные кровотечения, частота возникновения которых составляет 1–3% в год. Кроме того, начало действия варфарина наступает не сразу (через 12–72 часа), а насыщение препаратом в среднем заканчивается к восьмому дню, поэтому для подбора индивидуальной дозы и достижения оптимального уровня антикоагуляции требуется время.

Несмотря на определенные ограничения, варфарин длительное время оставался безальтернативным пероральным антикоагулянтом, поскольку был единственным препа-

ратом для длительного лечения, доказавшим свою эффективность в многочисленных клинических исследованиях. Известно, что его антикоагулянтный эффект реализуется за счет ингибирования эпоксидредуктазы витамина К и, возможно, редуктазы витамина К, что приводит к снижению образования витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X). Исследования последних лет показали, что существуют также генетические факторы, определяющие индивидуальную чувствительность больных к варфарину. В частности, такими факторами являются полиморфизмы генов, контролирующих изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), участвующий в метаболизме S-изомера варфарина, и молекулу-мишень варфарина – витамин-К-эпоксидредуктазу (VKORC1). Было установлено, что пациенты-носители мутантных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1 склонны к более частым геморрагическим осложнениям, особенно в дебюте лечения варфарином, отличаются менее стабильным уровнем антикоагуляции как на этапе подбора дозы, так и при длительном лечении,

также им требуются меньшие стартовые и поддерживающие дозы препарата. Учитывая это, а также уже упоминавшиеся недостатки варфарина, в последние годы проводится активный поиск новых пероральных антикоагулянтов с селективным механизмом действия и метаболизмом, отличным от варфарина.

Одними из новых пероральных антикоагулянтов являются дабигатран этексилат, ривароксабан и апиксабан. Первый из них относится к прямым ингибиторам тромбина, остальные 2 препарата являются прямыми ингибиторами фактора Ха (*табл.*). В отличие от варфарина, новые антикоагулянты более удобны в использовании, поскольку их назначают в фиксированных дозах без лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции. Все три препарата зарегистрированы и разрешены к применению в нашей стране для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Тем не менее, известны и уже опубликованы результаты нескольких исследований,

Таблица.

Фармакология варфарина и новых пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	II, VII, IX, X (витамин-К-зависимые)	IIa	Ха	Ха
Кратность приема	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Доза	Индивидуальная	150 мг x 2 раза в день 110 мг x 2 раза в день	20 мг x 1 раз в день 15 мг x 1 раз в день при ХПН	5 мг x 2 раза в день 2,5 мг x 1 раз в день для ВР
Максимальный эффект	3–5 дней	1 час	2,5–4 часа	3 часа
Период полувыведения	40 часов	12–14 часов	7–11 часов	12 часов
Выведение почками (%)	0	80	35	25
Взаимодействие	Со многими лекарствами и пищевыми продуктами	Ингибиторы Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)
Необходимость лабораторного контроля	Да	Нет	Нет	Нет
Антидот	Витамин К ₁ (нет в РФ)	Нет	Нет	Нет

в которых были изучены возможности применения новых антикоагулянтов для лечения больных ВТЭО. Возможности использования дабигатрана были оценены в исследовании RE-COVER, ривароксабана – в исследовании EINSTEIN, апиксабана – в исследовании AMPLIFY-EXT. В первых двух исследованиях новые антикоагулянты сравнили с варфарином, в исследовании AMPLIFY-EXT сравнили между собой и с плацебо лечебную и профилактическую дозы апиксабана. В одном из исследований программы EINSTEIN ривароксабан также сравнили с плацебо. Все исследования были многоцентровыми, проспективными, рандомизированными, двойными-слепыми. Поскольку один из первых прямых ингибиторов тромбина – ксимелагатран – оказался гепатотоксичным и по этой причине был запрещен к использованию и снят с производства, то особое внимание в этих исследованиях уделяли контролю за функциональным состоянием печени. Сразу отметим, что ни один из новых антикоагулянтов не обнаружил признаков гепатотоксичности.

Дабигатрана этексилат – это пролекарство, не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза превращается в дабигатран, который является мощным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови. Дабигатран ингибирует свободный и фибрин-связывающий тромбин, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Важно, что дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Ранее выполненные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Так, исследование RE-MODEL [5, 6] показало, что эффективность и безопасность дабигатрана, назначаемого для профилактики

ВТЭО у больных после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, сопоставимы с таковыми эноксапарина. В исследовании RE-LY [7] было установлено, что в сравнении с варфарином для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий дабигатран в дозе 110 мг дважды в день является более безопасным при сопоставимой эффективности, а в дозе 150 мг дважды в день – более эффективным при одинаковой безопасности.

В исследовании RE-COVER [8] у больных ВТЭО сравнили 6-месячную терапию дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг дважды в день с традиционным лечением варфарином (МНО 2,0–3,0). В исследование включили 2 539 пациентов с симптомным, объективно подтвержденным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА. Изолированный ТГВ был у 69% из них, изолированная ТЭЛА – у 21%, сочетание ТГВ и ТЭЛА – у 10%. В группу дабигатрана рандомизировали 1 273 человека, в группу варфарина – 1 266. До рандомизации все пациенты получали парентеральные антикоагулянты в среднем 2–4 дня. Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами после рандомизации составила в среднем 9 дней. В группе варфарина значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, варьируя от 53% в первый месяц лечения до 66% в последний месяц. В целом значения МНО не достигали терапевтического диапазона 21% времени и превышали его 19% времени.

В сравнении с варфарином 6-месячная терапия дабигатраном оказалась не менее эффективна в отношении профилактики рецидивов ВТЭО. Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,4% в группе дабигатрана и 2,1% в группе варфарина (относительный риск (ОР) 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–1,84).

Частота больших кровотечений в группе дабигатрана оказалась чуть ниже, чем в группе варфарина, и составила 1,6% и 1,9% соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,45–1,48). По-

лученные результаты сопоставимы с данными исследования RE-LY [7], в котором сравнили терапию дабигатраном и варфарином у больных с фибрилляцией предсердий. В этом исследовании частота больших кровотечений у пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг дважды в день, также оказалась ниже, чем у больных, леченных варфарином. Кроме того, в обоих исследованиях частота малых кровотечений была меньше у больных, получавших дабигатран. В исследовании RE-COVER суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 5,6% в группе дабигатрана и 8,8% в группе варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,84; $p = 0,002$). Различий по локализации кровотечений между группами не было, за исключением того, что в группе дабигатрана обнаружена тенденция к более высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. Частота любых кровотечений также оказалась ниже в группе дабигатрана – 16,1% против 21,9% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85), поэтому в целом 6-месячная терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска геморрагических осложнений на 29%.

Нужно отметить, что количество пациентов, прекративших антикоагулянтную терапию в связи с развитием побочных эффектов, было выше в группе дабигатрана – 9,0% против 6,8% (ОР 1,33; 95% ДИ 1,01–1,76; $p = 0,05$). В группе дабигатрана чаще возникали диспепсические расстройства – 2,9% против 0,6% ($p < 0,001$). Механизм возникновения диспепсических расстройств у пациентов, получающих дабигатран, в настоящее время неизвестен, тем не менее, ряд экспертов полагает, что причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в пеллетах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

Исследование RE-COVER имело определенные ограничения. Так, оно было выполнено у относительно молодых пациентов (средний возраст составил 55 лет) с сохранной функцией почек (более чем у 90% больных клиренс

креатинина превышал 50 мл/мин). Кроме того, 95% обследованных являлись представителями европеоидной расы. Поэтому необходимы дополнительные исследования с участием пациентов, основные особенности которых не были учтены в исследовании RE-COVER.

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Он метаболизируется посредством изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 и CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. В ряде исследований была показана эффективность ривароксабана для профилактики ВТЭО после больших ортопедических операций [9], для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий [10] и для лечения больных острым коронарным синдромом [11].

Уникальность исследований с ривароксабаном у больных ВТЭО состоит в том, что для лечения острого эпизода ВТЭО ривароксабан использовали как единственный антикоагулянт (без назначения парентеральных антикоагулянтов). Это оказалось возможным после того, как в двух предварительных исследованиях – The Einstein-DVT Dose-Ranging Study [12] и ODIXa-DVT [13] – были изучены возможности использования ривароксабана в качестве монотерапии для лечения больных с ТГВ и определены дозы препарата. На основании результатов этих исследований была разработана программа EINSTEIN, объединившая 3 исследования с участием ривароксабана: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и EINSTEIN-Extension. В первых двух исследованиях, выполненных у пациентов с острым эпизодом ВТЭО, сравнили монотерапию ривароксабаном со стандартной терапией эноксапарином с последующим приемом варфарина (МНО 2,0–3,0). Дизайн обоих исследований был одинаковым, но в EINSTEIN-DVT включили больных с симптомными эпизодами ТГВ, а в EINSTEIN-PE – пациентов, перенесших ТЭЛА. Начальная доза ривароксабана составляла 15 мг дважды в день

в течение трех недель с последующим ежедневным приемом 20 мг 1 раз в день в течение 3, 6 или 12 месяцев лечения. Выбор достаточно высокой начальной дозы ривароксабана (15 мг 2 раза в день) был обусловлен двумя причинами. В ранее выполненных исследованиях [14–17] было показано, что невозможность обеспечить адекватную антикоагуляцию в начале лечения ассоциировалась с недопустимо высокой частотой рецидивов ВТЭО. Кроме того, в исследованиях фазы II [13, 18] использование ривароксабана дважды в день в первые 3 недели привело к более быстрой и ранней стабилизации состояния больных ВТЭО и лучшему регрессу тромбов, чем его прием 1 раз в день. Пациенты из группы стандартной терапии получали эноксапарин (1 мг/кг подкожно дважды в день), в течение 48 часов после рандомизации им назначали варфарин или аценокумарол. Терапию эноксапарином прекращали при достижении уровня МНО 2,0 и более в течение двух дней подряд, но не ранее, чем через 5 дней от начала лечения. Не допускалось использование нестероидных противовоспалительных препаратов. По показаниям разрешали прием ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг/сут) и/или клопидогрела (75 мг/сут).

В исследование EINSTEIN-DVT [19] включили 3 449 пациентов, из них 1 731 больного рандомизировали в группу ривароксабана, 1 718 – в группу стандартной терапии. У подавляющего большинства пациентов был изолированный ТГВ и лишь у 8% – изолированная ТЭЛА. В группе стандартной терапии средняя продолжительность лечения эноксапарином составила 8 дней, на момент окончания которого значения МНО достигли терапевтического диапазона у 80,8% больных. В целом значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона 57,7% времени, варьируя от 54,1% в первый месяц лечения до 66,4% в последний месяц, не достигали терапевтического диапазона 24,4% времени и превышали его 16,2% времени.

Терапия ривароксабаном у больных ТГВ оказалась эффективнее стандартного лечения эноксапарином и АВК и сопровождалась снижением риска рецидива ВТЭО на 32%. Так, частота рецидивов ВТЭО составила 2,1% в группе ривароксабана и 3,0% в группе стандартной терапии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,44–1,04). На 21-й день лечения (на момент окончания терапии ривароксабаном в дозе 30 мг/сут) частота рецидивов ВТЭО была 1,2% в группе ривароксабана и 1,7% в группе стандартной терапии.

Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений была абсолютно одинаковой в обеих группах и составила 8,1% (ОР для ривароксабана 0,97; 95% ДИ 0,76–1,22; $p = 0,77$).

В исследование EINSTEIN-PE [20] включили 4 832 пациента, из них 2 419 рандомизировали в группу ривароксабана и 2 413 – в группу стандартной терапии. У 25% больных имел место сопутствующий симптомный эпизод ТГВ. В группе стандартной терапии средняя продолжительность лечения эноксапарином составила также 8 дней, на момент окончания которого значения МНО достигли терапевтического диапазона у 83% больных. В целом значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона 62,7% времени, варьируя от 57,8% в первый месяц лечения до 72,7% в последний месяц, не достигали терапевтического диапазона 21,8% времени и превышали его 15,5% времени.

У больных ТЭЛА терапия ривароксабаном не продемонстрировала преимуществ в отношении профилактики рецидивов ВТЭО перед стандартным лечением эноксапарином и АВК. Частота рецидивов ВТЭО составила 2,1% в группе ривароксабана и 1,8% в группе стандартной терапии (ОР 1,12; 95% ДИ 0,75–1,68). На 21-й день лечения (на момент окончания терапии ривароксабаном в дозе 30 мг/сут) частота рецидивов ВТЭО была 0,7% в группе ривароксабана и 0,9% в группе стандартной терапии.

Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 10,3% в группе ривароксабана и 11,4% в группе

стандартной терапии (ОР 0,90; 95% ДИ 0,76–1,07; $p = 0,23$). Частота больших кровотечений в группе ривароксабана оказалась в 2 раза ниже и составила 1,1% и 2,2% соответственно (ОР 0,49; 95% ДИ 0,31–0,79; $p = 0,003$).

Таким образом, результаты исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE свидетельствуют о том, что в сравнении со стандартной терапией эноксапарином и АВК монотерапия ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в первые 3 недели, затем 20 мг 1 раз в день) достаточно эффективна и безопасна в лечении острых эпизодов ВТЭО, а потому может быть реальной альтернативой традиционному лечению в определенных клинических ситуациях (например, при лечении острого эпизода ТГВ в амбулаторных условиях).

Исследование EINSTEIN-Extension [19] кардинально отличалось от двух предыдущих, т. к. было организовано для уточнения целесообразности продления терапии ривароксабаном у больных ВТЭО, завершивших основное 6–12-месячное лечение острого эпизода ВТЭО ривароксабаном или АВК. Важно отметить, что целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного курса лечения до конца не ясна и является предметом дебатов. Известно, что после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО остается довольно высоким в течение многих лет [21, 22]. Этот риск особенно высок среди больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО [22], частота рецидивов ВТЭО у которых достигает 20% в течение 2 лет после прекращения терапии АВК [23–26]. Продление лечения антикоагулянтами, безусловно, снижает риск рецидива ВТЭО, но ассоциируется с увеличением риска кровотечения, а также требует регулярного лабораторного контроля над терапией [4]. Поэтому считается, что прием антикоагулянтов может быть продолжен в том случае, если ожидаемая польза от продления терапии преобладает над потенциальным риском кровотечения.

Исследование EINSTEIN-Extension объединило 1 197 пациентов, среди которых 34,1% ра-

нее участвовали в исследовании EINSTEIN-DVT, 19,1% – в исследовании EINSTEIN-PE. При этом 602 человека были рандомизированы в группу ривароксабана (20 мг 1 раз в день в течение 6 или 12 месяцев), 594 – в группу плацебо, 1 больного исключили.

Результаты исследования EINSTEIN-Extension показали, что в сравнении с плацебо продление терапии ривароксабаном снижало риск рецидива ВТЭО на 82% и было сопряжено с невысоким риском серьезного кровотечения. Так, частота рецидивов ВТЭО составила 1,3% в группе ривароксабана и 7,1% в группе плацебо (ОР 0,18; 95% ДИ 0,09–0,39; $p < 0,001$). Большие кровотечения возникли у 4 пациентов (0,7%) из группы ривароксабана. В группе плацебо больших кровотечений не было ($p = 0,11$). Таким образом, 34 рецидива ВТЭО были предотвращены ценой 4 больших кровотечений. Однако с учетом клинически значимых малых кровотечений частота геморрагических осложнений в этом исследовании составила 1,2% в группе плацебо и 5,4% в группе ривароксабана. Эти кровотечения были преимущественно из слизистых оболочек, поэтому большинство пациентов (81%) возобновили или продолжили терапию. По мнению исследователей, в целом результаты исследования продемонстрировали для ривароксабана вполне приемлемое соотношение риск/польза.

Апиксабан – еще один представитель прямых ингибиторов фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Апиксабан ингибирует как свободный, так и связанный с тромбом фактор Ха, а также активность протромбиназы. Он не оказывает непосредственного влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени – CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2.

Апиксабан, назначаемый в дозе 5 мг дважды в день, доказал свою эффективность

в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий [27, 28], а его применение в дозе 2,5 мг дважды в день оказалось эффективным в профилактике ВТЭО после больших ортопедических операций [29]. В отличие от исследований RE-COVER, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, в которых новые антикоагулянты использовали для лечения острого эпизода ВТЭО и сравнивали с варфарином, в исследовании AMPLIFY-EXT [30], как и в EINSTEIN-Extension, оценили целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного 6–12-месячного курса лечения, для чего сравнили два режима дозирования апиксабана между собой и с плацебо. Дополнительные цели исследования состояли в том, чтобы определить, насколько эффективна и безопасна низкая доза (2,5 мг дважды в день) апиксабана, и оценить влияние терапии апиксабаном на риск неблагоприятных артериальных тромботических событий.

В исследование включили 2482 больных, из них 840 пациентов рандомизировали в группу апиксабана 2,5 мг дважды в день, 813 – в группу апиксабана 5 мг дважды в день и 829 – в группу плацебо. Длительность лечения составила 12 месяцев.

Частота первичной конечной точки, включившей симптомные рецидивы ВТЭО и/или связанные с ними летальные исходы, составила 8,8% в группе плацебо, 1,7% – в группе апиксабана 2,5 мг и 1,7% – в группе апиксабана 5 мг.

Частота больших кровотечений составила 0,5% в группе плацебо, 0,2% в группе апиксабана 2,5 мг и 0,1% в группе апиксабана 5 мг. Частота клинически значимых малых кровотечений была 2,3% в группе плацебо, 3,0% в группе апиксабана 2,5 мг и 4,2% в группе апиксабана 5 мг. Частота случаев смерти от любых причин составила 1,7% в группе плацебо, 0,8% в группе апиксабана 2,5 мг и 0,5% в группе апиксабана 5 мг.

Таким образом, у больных ВТЭО, завершивших основное 6–12-месячное лечение антикоагулянтами, продление терапии апикса-

баном как в лечебной (5 мг дважды в день), так и в профилактической (2,5 мг дважды в день) дозе оказалось эффективным и безопасным, поскольку сопровождалось значительным снижением риска рецидивов ВТЭО без увеличения риска больших кровотечений.

Обсуждая новые возможности в лечении и вторичной профилактике ВТЭО, было бы неправильно обойти вниманием ацетилсалициловую кислоту (АСК), хотя она является не антикоагулянтом, а антитромбоцитарным агентом. Длительное время считалось, что АСК не должна применяться ни для первичной, ни для вторичной профилактики ВТЭО. Потенциальная польза антитромботической терапии для вторичной профилактики ВТЭО была впервые показана в небольшом рандомизированном исследовании, включившем всего 39 пациентов [31]. Недавно были опубликованы результаты двух крупных рандомизированных исследований WARFASA [32] и ASPIRE [33], продемонстрировавших существенную пользу антитромботической терапии в отношении профилактики рецидивов ВТЭО. Цель обоих исследований заключалась в оценке целесообразности назначения АСК для профилактики рецидивов ВТЭО после окончания основного курса лечения АВК у больных с неспровоцированными эпизодами ВТЭО.

В исследование WARFASA включили 403 пациента с первым неспровоцированным эпизодом ВТЭО, которые закончили 6–18-месячное лечение АВК. Рандомизацию проводили через 2 недели после окончания приема АВК. В группу АСК рандомизировали 205 человек, в группу плацебо – 197, 1 больного исключили. Пациенты получали АСК 100 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. Конечными точками были рецидивы ВТЭО и большие кровотечения.

Рецидивы ВТЭО возникли у 28 пациентов из группы АСК и у 43 пациентов из группы плацебо (6,6% против 11,2% в год; ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,93; $p = 0,02$) (медиана периода наблюдения составила 24,6 месяца). По одному пациенту в каждой группе имели большие кро-

вотечения. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была сопоставима в обеих группах.

Таким образом, исследование WARFASA показало, что у больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО терапия АСК в дозе 100 мг/сут, начатая после окончания основного 6–18-месячного курса лечения АВК, снижает риск рецидива ВТЭО на 42% по сравнению с плацебо, не увеличивая при этом риск больших кровотечений. Снижение риска рецидива ВТЭО оказалось сопоставимо с таковым в ранее выполненных исследованиях, в которых оценили роль АСК в первичной профилактике ВТЭО [34–36]. Так, например, в метаанализе, выполненном Antiplatelet Trialists' Collaboration, прием АСК уменьшил заболеваемость ТГВ на 20% и тем самым снизил риск ТЭЛА на 69% у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений [34]. Важно отметить, что исследование WARFASA оказалось недостаточно мощным для оценки влияния терапии АСК на риск сердечно-сосудистых заболеваний, частота встречаемости которых среди больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО довольно высока [37]. В исследование также не включали больных с активным раком, клинически значимыми тромбофилиями и кровотечениями в период лечения антикоагулянтами, поэтому к этим группам пациентов полученные результаты неприменимы.

В исследовании ASPIRE включили 822 пациента, которые завершили терапию АВК после первого неспровоцированного эпизода ВТЭО, из них 411 были рандомизированы в группу АСК (100 мг/сут ежедневно) и 411 – в группу плацебо. Максимальная длительность лечения составила 4 года. Конечной точкой были рецидивы ВТЭО.

В течение периода наблюдения (медиана 37,2 месяца) рецидивы ВТЭО возникли у 73 пациентов в группе плацебо и у 57 в группе АСК (6,5% в год против 4,8% в год; ОР для АСК 0,74; 95% ДИ 0,52–1,05; $p = 0,09$). Суммарная частота неблагоприятных событий, включавших

рецидивы ВТЭО, инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистую смерть, оказалась ниже в группе АСК (8,0% в год в группе плацебо против 5,2% в год в группе АСК; ОР для АСК 0,66; 95% ДИ 0,48–0,92; $p = 0,01$). Группы не различались по частоте больших и клинически значимых малых кровотечений (0,6% в год в группе плацебо против 1,1% в год в группе АСК, $p = 0,22$).

В исследовании ASPIRE, в отличие от WARFASA, терапия АСК ассоциировалась лишь с незначительным снижением частоты рецидивов ВТЭО, но привела к уменьшению риска любых неблагоприятных сосудистых событий на 34%, не повышая при этом риск кровотечений. По ряду причин в исследование ASPIRE включили меньшее количество пациентов, чем планировали первоначально, возможно, именно поэтому снижение частоты рецидивов ВТЭО оказалось менее значительным, чем в исследовании WARFASA. В ASPIRE, напротив, удалось оценить влияние терапии АСК на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что не получилось в WARFASA. Поскольку характеристики больных, включенных в исследования ASPIRE и WARFASA, были сходными, был выполнен метаанализ [33], объединивший оба исследования. Результаты метаанализа показали значительные преимущества низких доз АСК над плацебо и продемонстрировали снижение риска как рецидива ВТЭО на 32% ($p = 0,007$), так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 34% ($p = 0,002$) без повышения риска кровотечений. Таким образом, результаты исследований ASPIRE и WARFASA свидетельствуют в пользу того, что терапия низкими дозами АСК (100 мг/сут) является эффективным средством вторичной профилактики после прекращения основного курса лечения пероральными антикоагулянтами у больных с первым неспровоцированным эпизодом ВТЭО.

В обоих исследованиях использовали низкие дозы АСК (100 мг/сут), рекомендованные для вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных

заболеваний. Рандомизированные исследования низких доз АСК, назначаемых в различных клинических ситуациях, показали, что частота больших кровотечений на фоне приема АСК составляет менее 1% в год [38]. В то же время ежегодная частота больших кровотечений в период длительной терапии варфарином (МНО 2,0–3,0) у больных ВТЭО оценивается приблизительно в 2% [39]. В двух исследованиях у больных ВТЭО, получавших терапию варфарином низкой интенсивности (МНО 1,5–2,0), частота больших кровотечений оказалась сопоставима с таковой для АСК и составила соответственно 0,9% [40] и 1,1% в год [41]. Нужно отметить, что риск больших кровотечений на фоне терапии АСК в реальной клинической практике может быть выше.

Поскольку вопрос о целесообразности продления терапии антикоагулянтами или АСК после окончания основного курса антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО окончательно не решен, исследования в этой области продолжаются. Во всех выполненных к настоящему моменту исследованиях пероральные антикоагулянты или АСК сравнивали с плацебо, но не между собой. Как и ожидалось, эффективность пероральных антикоагулянтов, в частности, дабигатрана [42, 43] и ривароксабана [19], для вторичной профилактики ВТЭО оказалась значительно выше, чем у АСК. По сравнению с плацебо данные препараты снизили риск рецидива ВТЭО более чем на 80%. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, направленные на сравнение эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов между собой и с АСК. Поэтому значение АСК для вторичной профилактики ВТЭО пока не определено. Однако результаты исследований WARFASA и ASPIRE указывают на то, что в определенных клинических ситуациях АСК может использоваться как достаточно эффективное и относительно безопасное средство вторичной профилактики ВТЭО.

Возвращаясь к проблеме терапии острого эпизода ВТЭО, важно подчеркнуть необходи-

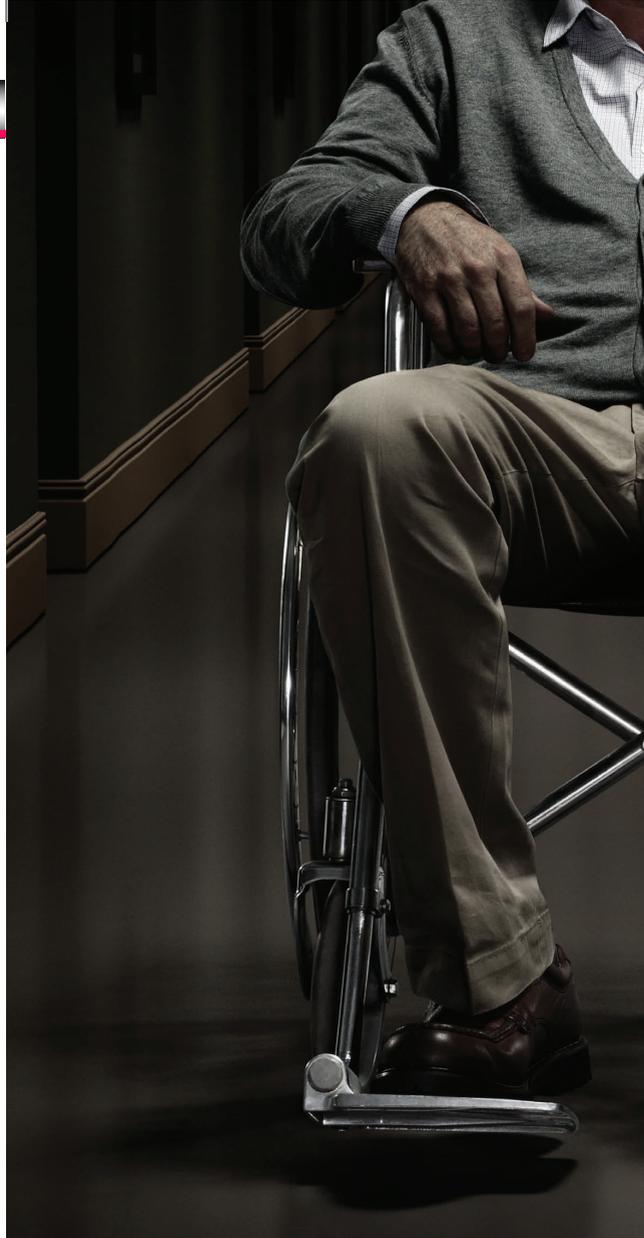
мость быстрого создания адекватной антикоагуляции именно в начале лечения. Результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что эффективность первого месяца лечения определяет исходы заболевания и прогноз больных ВТЭО. Именно в первый месяц антикоагулянтной терапии происходит наиболее активный лизис тромбов в глубоких венах конечностей, при этом отсутствие реканализации венозных окклюзий в первый месяц лечения на 90% снижает вероятность полного лизиса тромбов в глубоких венах к концу первого года антикоагулянтной терапии [44]. Кроме того, сохранение повышенного уровня Д-димера – лабораторного маркера фибринообразования – через один месяц лечения антикоагулянтами указывает на неблагоприятный прогноз, поскольку является независимым предиктором рецидива ТГВ в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии [45].

В нашем исследовании [44, 45] улучшение исходов ВТЭО являлось следствием более быстрой и полной реканализации окклюзивно тромбированных вен на фоне продления терапии эноксапарином до одного месяца по сравнению с коротким курсом нефракционированного гепарина и варфарина. Преимущества эноксапарина над традиционной терапией в отношении восстановления проходимости глубоких вен, на наш взгляд, были связаны именно с более ранним и быстрым созданием адекватной антикоагуляции. При этом мы склонны считать, что подобная эффективность не является прерогативой исключительно эноксапарина, ее вполне могут продемонстрировать и другие антикоагулянты, способные в короткие сроки обеспечить адекватную антикоагуляцию. С этих позиций использование новых пероральных антикоагулянтов представляется весьма перспективным. Назначение данных препаратов в фиксированных дозах обуславливает более быстрый (в сравнении с варфарином) антикоагулянтный эффект, поскольку не требует времени на подбор индивидуальной дозы. К моменту написания статьи риварокса-

бан уже одобрен европейскими экспертами для лечения острого эпизода ВТЭО. Многие эксперты считают, что далеко не всем больным с острым эпизодом ВТЭО требуется госпитализация, а в ряде случаев амбулаторное лечение даже более предпочтительно. В таких ситуациях использование новых пероральных антикоагулянтов представляется более удобным и безопасным, чем парентеральных. Несмотря на то, что в нашей стране дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан пока не разрешены для лечения больных ВТЭО, тем не менее, в проведенных исследованиях они зарекомендовали себя как достаточно эффективные и относительно безопасные антикоагулянты, способные стать реальной альтернативой парентеральным антикоагулянтам и варфарину в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // *Lancet*. 2012. №379. P. 1835–1846.
2. Spencer FA, Emery C, Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism // *J. Gen Intern. Med*. 2006. №21. P. 722–727.
3. Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Koster T. et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events // *JAMA*. 2005. №293. P. 2352–2361.
4. 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. P. e 419S– e 494 S.
5. Eriksson BI, Dahl O.E., Rosencher N. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial // *J. Thromb. Haemost.* 2007. №5. P. 2178–2185.
6. Eriksson BI, Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet*. 2007. №370. P. 949–956.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009. № 361. P. 1139–1151.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. №361. P. 2342–2352.
9. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI. et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies // *Thromb. Haemost.* 2011. №105. P. 444–453.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 883–891.
11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2012. №66. P. 9–19.
12. Buller HR, Lensing A.W.A., Prins M.H. et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study // *Blood*. 2008. №112. P. 2242–2247.
13. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study // *Circulation*. 2007. №116. P. 180–187.
14. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial // *Lancet*. 1960. №1. P. 1309–1312.
15. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. №357. P. 1094–1104.
16. Brandjes D.P.M., Heijboer H., Buller H.R. et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of



На правах рекламы

Защита от инсульта – это важно

Факторы риска: инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка < 40%, сердечная недостаточность 2 функционального класса NYHA, возраст \geq 75 лет, возраст \leq 65 лет на фоне одного из следующих заболеваний: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертензия.

Следует ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата



Потому что ПРАДАКСА® защищает

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Высокоэффективная профилактика инсульта

ЛП-000872 от 18.10.2011

- proximal-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 1992. №327. P. 1485–1489.
17. *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. P. 681–689.
 18. *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. P. 675–686.
 19. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2010. №363. P. 2499–2510.
 20. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism // *N. Engl. J. Med.* 2012. №366. P. 1287–1297.
 21. *Schafer A.I.* Venous thrombosis as a chronic disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. №340. P. 955–956.
 22. *Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al.* The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* 1996. №125. P. 1–7.
 23. *Schulman S., Rbedin A-S., Lindmarker P. et al.* A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 1995. №332. P. 1661–1665.
 24. *Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al.* Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2001. №345. P. 165–169.
 25. *Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al.* Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* 2003. №139. P. 19–25.
 26. *Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al.* A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 1999. №340. P. 901–907.
 27. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 981–992.
 28. *Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №364. P. 806–817.
 29. *Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F. et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials // *J. Bone. Joint Surg. Br.* 2012. №94. P. 257–264.
 30. *Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al.* for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. №368. P. 699–708.
 31. *Steele P.* Trial of dipyridamole-aspirin in recurring venous thrombosis // *Lancet.* 1980. №2. P. 1328–1329.
 32. *Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al.* Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2012. №366. P. 1959–1967.
 33. *Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al.* Low-Dose Aspirin for Prevention Recurrent Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2012. №367. P. 1979–1987.
 34. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients // *BMJ.* 1994. №308. P. 235–246.
 35. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial // *Lancet.* 2000. №355. P. 1295–1302.
 36. *Grady D., Wenger N.K., Herrington D. et al.* Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study // *Ann. Intern. Med.* 2000. №132. P. 689–696.
 37. *Becattini C., Agnelli G., Prandoni P. et al.* A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism // *Eur. Heart. J.* 2005. №26. P. 77–83.
 38. *Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G.* Antiplate-

- let drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008. №133. Suppl. P. 199 S–233 S.
39. *Linkins LA, Choi P.T., Douketis J.D.* Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for with venous thromboembolism: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2003. №139. P. 893–900.
40. *Ridker P.M., Goldhaber SZ, Danielson E. et al.* Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2003. №348. P. 1425–1434.
41. *Kearon C., Ginsberg JS, Kovacs M.J. et al.* Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2003. №349. P. 631–639.
42. *Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ. et al.* Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2011. №9. Suppl. 2. P. 731–732.
43. *Schulman S, Baanstra D, Eriksson H. et al.* Dabigatran vs. placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2011. №9. Suppl. 2. P. 22–22.
44. *Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Ермолина О.В. и др.* Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. №8. С. 33–37.
45. *Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. [и др.]* Независимые предикторы рецидива тромбоза глубоких вен (результаты проспективного 18-месячного наблюдения) // *Кардиология.* 2010. Т. 50. №12. С. 52–58.