

Поликлиника

ISSN 2311-2441

РЕПРИНТ

Венозные тромбоэмболические осложнения: анализируем риски — принимаем верное решение

И.А. Золотухин, В.И. Головина, Е.С. Ан

Материал опубликован в № 5 2020

Объединенный
каталог
«Пресса России»
индекс 38800

5/2020

Репринт подготовлен по заказу ООО «Пфайзер Инновации»
Москва, 2020 г.

Венозные тромбозэмболические осложнения: анализируем риски – принимаем верное решение

И.А. Золотухин, В.И. Головина, Е.С. Ан

Отдел фундаментальных и прикладных исследований в хирургии НИИ клинической хирургии (дир. – чл.-корр. РАН А.В. Сажин) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) - распространенная сердечно-сосудистая патология, вызывающая различные клинические проявления, начиная от отека нижних конечностей, болей в грудной клетке, одышки и заканчивая синдромом внезапной смерти. В отдаленном периоде наиболее распространены исходами служат рецидив ВТЭО, хроническая посттромботическая легочная гипертензия, а также посттромботическая болезнь нижних конечностей. Обязательным при ВТЭО является прием антикоагулянтных препаратов. Прямые оральные антикоагулянты зарекомендовали себя как надежные и безопасные средства, не уступающие по эффективности традиционной схеме лечения гепарином с переходом на антагонисты витамина К в отдаленном периоде (АВК), но в то же время, более безопасные. Несмотря на это, открытыми остаются многие вопросы - об использовании данной группы препаратов у определенных групп пациентов (пожилой возраст, сниженная функция почек, сопутствующие онкологические заболевания, необходимость в приеме антитромбоцитарных средств и т.д.). В данной статье представлен описательный разбор литературных источников по эффективности и безопасности прямого орального антагониста Ха-фактора свертывания крови аписабана у различных категорий пациентов.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, венозные тромбозэмболические осложнения, легочная эмболия, венозный тромбоз, пожилой возраст, хрупкий пациент, низкая масса тела, болезнь почек, онкология

Venous thromboembolism: analyze risks – make the right decision

Venous thromboembolism (VTE) is a common cardiovascular disease associated with a large number of clinical manifestations, ranging from painful leg swelling, chest pain, shortness of breath, or even with sudden death syndrome. In the long-term period, the most common outcomes are recurrent VTE, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and post-thrombotic syndrome. Management of VTE requires immediate anticoagulation therapy. According to recent studies direct oral anticoagulants (DOACs) have proven to be a reliable and safety method of VTE treatment, which is not inferior than the standard treatment (heparins with switching to vitamin K antagonists). Despite this there are many unsolved problems regarding certain groups of patients (elderly patients, individuals with chronic renal disease, concomitant oncology, etc.). This article is a narrative review of the literature on the efficiency and safety of a direct oral antagonist of factor Xa apixaban in a different sub-groups of VTE patients.

Key words: direct oral anticoagulants, venous thromboembolism, pulmonary embolism, venous thrombosis, senile age, fragile patient, low body weight, kidney disease, oncology

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, включающее в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА). Частота ВТЭО составляет 1,5–3,0 случая на 1000 человек в год и является третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта [1, 2]. ТЭЛА и ТГВ имеют общую патофизиологию: тромбоз глубоких вен присутствует примерно в 70% случаев ТЭЛА, и ТЭЛА присутствует в 30–70% случаев ТГВ [3]. ВТЭО широко распространены и служат основной причиной нетрудоспособности в странах с низким и средним уровнем доходов и второй в рейтинге в странах с высоким уровнем доходов, опережая нозокомиальную пневмонию, последствия побочных эффектов приема лекарственных препаратов [4]. Так как ВТЭО является экстренным, жизнеугрожающим состоянием, а ТЭЛА в большом числе случаев приводит к летальному исходу и является одним из ведущих причин синдрома внезапной смерти, именно ранняя диагностика и своевременно начатое лечение, включая подавление прогрессирования тромбоза, а также профилактику рецидива ТЭЛА, является ключевым моментом в процессе лечения данного заболевания [5–7].

В первые недели лечения такие факторы, как субтерапевтический уровень антикоагуляции, либо наличие активного рака являются независимыми важнейшими факторами в отношении повышенного риска рецидива у всех групп пациентов [8]. Помимо этого, чаще рецидив ВТЭО происходит у пациентов без провоцирующего фактора по сравнению с пациентами, у которых имеется временный фактор риска (например, после планового

хирургического вмешательства, либо продолжительной иммобилизации) [8].

Одним из важнейших факторов риска развития ВТЭО, а также его рецидива является пожилой возраст. Помимо того, что риск ТГВ и ТЭЛА в 4–6 раз выше у пациентов старше 70 лет по сравнению с более молодыми пациентами [9, 10], этот риск удваивается с каждым последующим десятилетием [11]. Также среди пожилых пациентов значительно выше уровень летального исхода из-за смертельной ТЭЛА (отношение шансов у пациентов старше 75 лет – 2.31) и сопутствующих заболеваний [12]. Определение верного диагноза у данной группы пациентов ввиду смазанной клинической картины затруднено, что в результате приводит к несвоевременно начатому лечению [13]. Вдобавок к тому, что пожилой возраст является фактором риска развития ВТЭО, он также увеличивает риск кровотечения, связанного с лечением антикоагулянтами. Риск развития серьезных кровотечений во время приема антикоагулянтов составляет 2,5% в год среди лиц старше 80 лет, по сравнению с 0,9% в год у более молодых пациентов [13–17].

Сегодня единственным обязательным методом лечения острого тромбоза считают антикоагулянтную терапию (АКТ) продолжительностью не менее трех месяцев [7, 8, 18–21]. На протяжении многих лет стандартный и единственный подход к антикоагулянтной терапии предполагал парентеральное введение гепаринов в рамках стартовой терапии с переходом на пероральный прием антагонистов витамина К (АВК) [21–23]. Несмотря на то, что эти препараты обеспечивают эффективный уровень гипокоагуляции, все же их использование в клинической практике связано с рядом ограничений. Это связано, прежде всего, с особенностями

ми АВК, которые имеют очень узкий терапевтический диапазон, но при этом высокую вариабельность выраженности антикоагулянтного эффекта, а также взаимодействуют с множеством лекарственных средств и пищевых продуктов. Это требует постоянного лабораторного контроля и корректировки дозировок с целью достижения необходимых показателей международного нормализованного отношения (МНО) [21–23]. Лекарственное взаимодействие АВК с другими препаратами может быть особенно проблематично для пожилых пациентов, ввиду приема множества лекарственных средств из-за сопутствующей патологии, следствием чего является повышение риска кровотечения [17]. Ограничения и осложнения терапии АВК останавливают врачей от их назначения в группе пожилых пациентов [13, 24]. В свою очередь низкомолекулярные гепарины (НМГ) обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, но требуют ежедневного парентерального введения, что ограничивает их привлекательность, как средства длительного использования [13].

В последние годы в широкую практику вошли прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [21–23, 25]. Главным преимуществом ПОАК перед АВК являются их прогнозируемые фармакологические свойства и как следствие отсутствие необходимости рутинного мониторинга МНО [21, 25]. ПОАК начинают быстро действовать после первого приема. Им свойственно более быстрое выведение при прекращении приема в сравнение с АВК, что является преимуществом при возникновении кровотечения и сокращает период между отменой антикоагулянтной терапии и возможностью выполнения инвазивных диагностических и хирургических процедур. Вместе с тем, у пожилых пациентов со

сниженной функцией почек постоянный прием ПОАК может привести к задержке выведения антикоагулянта и как следствие к более длительной экспозиции [13]. Кроме того, более короткий период полувыведения ПОАК повышает потенциальный риск рецидива ВТЭО из-за несоблюдения правил приема (пропуск или снижение необходимой дозы антикоагулянта).

В зависимости от механизма действия ПОАК разделяют на оральные ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и IIa-фактора свертывания крови (дабигатран этексилат). Все ПОАК показали себя не менее эффективными, но более безопасными при лечении ВТЭО в сравнении со стандартной терапией НМГ с переходом на АВК в исследованиях III фазы: апиксабан в AMPLIFY [1], ривароксабан в EINSTEIN-DVT и -PE [26–30], эдоксабан в HOKUSAI-VTE [2], дабигатран в RE-COVER I и II [31, 32].

Большинство пациентов, вошедших в когорты для исследования, не имели тяжелой сопутствующей патологии или других факторов, повышающих риски АКТ. В то же время, значительная часть больных находилась в пожилом возрасте, либо имела сниженную функцию почек, сниженную массу тела, онкологические заболевания на момент тромбоза или в анамнезе. Так, в исследовании AMPLIFY 768 пациентов (14%) были старше 75 лет, а 327 (6,2%) имели скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 50 мл/мин [1]. По данным субанализа, среди пациентов старше 75 лет, получавших терапию АВК, частота рецидива ВТЭО составила 3,6%, в сравнении с 2,5% у более молодых (ОР 1,42; 95% ДИ 0,78–2,56). С другой стороны подобной закономерности не наблюдали среди тех, кто принимал апиксабан: 1,8% и 2,3% соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,35–1,68). У лиц

Таблица 1. Частота кровотечений у пациентов на антикоагулянтной терапии в зависимости от СКФ

| | СКФ >50 мл/мин | СКФ ≤50 мл/мин | ОР (95% ДИ) |
|-----------|----------------|----------------|------------------|
| Апиксабан | 0,4% | 2,9% | 6,49(2,24–18,77) |
| Варфарин | 1,8% | 5,5% | 3,15(1,54–6,44) |

старческого возраста, принимавших апиксабан или АВК, частота рецидива оказалась сопоставима – 1,8% и 3,6% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,21–1,20) [1].

При снижении функции почек было обнаружено увеличение частоты рецидивов ВТЭО более чем на 76% вне зависимости от вида антикоагулянта. При этом достоверно значимых различий между группами апиксабана и стандартной терапией при СКФ ≤50 мл/мин установлено не было (ОР 0,93; 95% ДИ 0,34–2,50). С точки зрения безопасности использование апиксабана снизило риск развития большого кровотечения на 70% в сравнении с группой АВК как в общей выборке пациентов, так и у лиц старческого возраста. Среди больных 75 лет и старше апиксабан демонстрировал улучшенный профиль безопасности по сравнению с АВК (ОР 0,23; 95% ДИ 0,08–0,65) [1]. При субанализе группы пациентов со сниженной функцией почек, принимавших апиксабан, частота регистрации увеличивалась от 0,4% при СКФ >50 мл/мин до 2,9% при СКФ ≤50 мл/мин (ОР 6,49; 95% ДИ 2,24–18,77). Такая же тенденция отмечена в группе пациентов, использовавших АВК: от 1,8% до 5,5% (ОР 3,15; 95% ДИ 1,54–6,44). При сравнении группы апиксабана и АВК значимых различий не наблюдали (ОР 0,51; 95% ДИ 0,18–1,44) [1].

Также отдельный интерес представляет субанализ исследования AMPLIFY, который сравнивает между собой исходы у пациентов, принимавших исключительно антикоагулянты, и у тех, кто одновременно использовал

антитромбоцитарные препараты [33]. Из 5365 пациентов 813 (апиксабан – 402, эноксапарин/варфарин – 411) использовали антитромбоцитарные средства (92% аспирин в низких дозах). Частота рецидива ВТЭО и ассоциированный с ним уровень смертности были одинаковыми вне зависимости от того, была ли антитромбоцитарная терапия или нет. Среди пациентов только на апиксабане и на апиксабане в сочетании с антитромбоцитарными препаратами показатели составили 3,6% и 2,0%, среди пациентов на стандартной АКТ – 3,0% и 2,6%. Отношение рисков при приеме антитромбоцитарных препаратов составило; 1,23 (95 % ДИ 0,58–2,62), без использования дезагрегантов 0,77 (95% ДИ 0,52–1,13). Однако в отношении безопасности, прием антитромбоцитарных препаратов в три раза увеличивал частоту серьезных кровотечений (апиксабан: 1,2% и 0,4%; эноксапарин / варфарин: 4,1% и 1,4%; применение дезагрегантов: ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,81; без использования дезагрегантов: ОР 0,31; 95% ДИ 0,15-0,63) [33]. Таким образом, сопутствующая антитромбоцитарная терапия вызвала пропорционально аналогичное увеличение большого количества кровотечений в обеих исследуемых группах, однако общая безопасность при приеме апиксабана с антитромбоцитарными препаратами была более высокой в сравнении с группой традиционной терапии.

В клинической практике также часто встречаются пациенты с сопутствующей онкологической патологией. По данным

Таблица 2. Частота кровотечений у онкологических пациентов и пациентов без рака, находящихся на антикоагулянтной терапии

| | Онкологические пациенты | Пациенты без рака |
|--------------|-------------------------|-------------------|
| Варфарин | 20,2% | 12,6% |
| НМГ | 16,7% | 12,1% |
| Ривароксабан | 13,2% | 9,7% |
| Апиксабан | 14,5% | 9,3% |

метаанализа, использование ПОАК с целью лечения ВТЭО, связанного с онкологическим заболеванием, снижало частоту рецидивов ВТЭО в течение шести месяцев по сравнению с НМГ (ОР 0,65; 95% ДИ 0,42–1,02). Однако использование ПОАК приводило к более высокому риску больших кровотечений (ОР 1,74; 95% ДИ 1,05–2,88) и более высокой частоте клинически значимых кровотечений (ОР 2,31; 95% ДИ 0,85–6,28) по сравнению с НМГ [34]. С целью определения частоты кровотечений среди онкологических и неонкологических больных, принимавших антикоагулянтную терапию, а также определения факторов риска кровотечения у пациентов с раком, Agnelli и соавт. провели анализ данных 26 провайдеров медицинской помощи в 1996–2018 гг., куда вошли сведения о 3283140 больных, из которых 435 140 (13,3%), получавших антикоагулянты в течение первых шести месяцев после выявления рака [35]. Большинство пациентов относились к европейской расе в возрасте старше 65 лет. Примерно половину исследуемых составили женщины (54%), у 12% пациентов были отмечены метастатические поражения. Наиболее распространенными видами рака были рак простаты, молочных желез, желудочно-кишечного тракта, гематологические заболевания и рак легких.

В целом, частота кровотечений была выше у онкологических больных по сравнению с пациентами без

рака, независимо от использованного антикоагулянта (Табл. 2). Для принимавших АВК частота составила 20,2% (40930/202760) в сравнении с 12,6% (11368/903720). Для остальных препаратов ситуация была схожей – ривароксабан 9400/56290 (16,7%) в сравнении с 25410 / 209550 (12,1%), НМГ 50530/384290 (13,2%) в сравнении с 137830/1422670 (9,7%) и апиксабан 6080/41990 (14,5%) в сравнении с 11850/127270 (9,3%) соответственно ($P < 0,001$ для всех групп) [35].

В подгруппе онкологических больных, получавших апиксабан, наблюдали такую же тенденцию по количеству кровотечений в зависимости от рассматриваемых факторов, как и у пациентов, получавших НМГ или ривароксабан. Чаше кровотечения отмечали у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III или выше стадии – 2290/10440 (21,9%) по сравнению с пациентами без ХБП, либо ХБП \geq III стадии – 4330/34640 (12,5%), $P < 0,001$. Более высокую частоту кровотечений наблюдали у пациентов с метастазами – 1040/5910 (17,6%) по сравнению с неметастатическим онкологическим заболеванием – 5280/37560 (14,1%), $P < 0,001$. При сравнении опухолей высокого и низкого типов риска не было обнаружено значимой разницы – 1930/12110 (15,9%) и 2 090/13 920 (15,0%) соответственно, $P = 0,04$. Частота кровотечений при ИМТ ≥ 40 – 1020/6520 (15,6%), была аналогич-

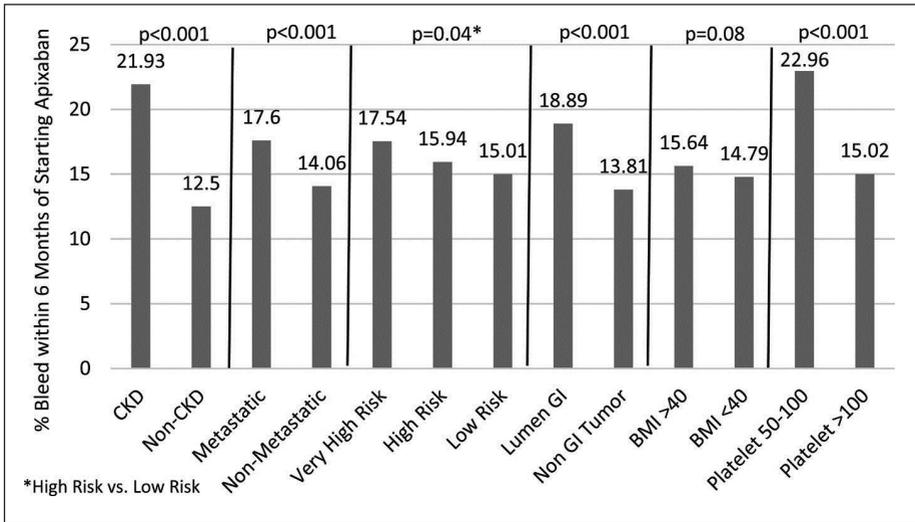


Рис. 1. Количество кровотечений и факторы риска у онкологических пациентов, принимающих апиксабан на протяжении 6 месяцев

ной с ИМТ < 40 – 5860/39610 (14,8%), $P = 0,08$. Также было выявлено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта частота кровотечений была выше – 990/5240 (18,9%) по сравнению с типами опухолей, не относящихся к желудочно-кишечному тракту – 5100/36920 (13,8%) $P < 0,001$. Помимо этого, большее число кровотечений выявили у пациентов со сниженным количеством тромбоцитов до $50-100 \times 10^9/\text{л}$ – 1770/7710 (23,0%) по сравнению с показателем $> 100 \times 10^9/\text{л}$ – 5960/39690 (15,0%) $P = 0,001$ (Рис. 1) [35].

При развившемся у онкологического пациента ТГВ/ТЭЛА апиксабан также показал хороший баланс эффективности и безопасности. В исследовании Saravaggio был проведен сравнительный анализ эффективности апиксабана и далтепарина у пациентов с проксимальным ТГВ на фоне онкологического заболевания [36]. Всего в исследование было включено 1150 пациентов, которым проводили АКТ на протяжении

6 мес., из них 576 получали апиксабан (10 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней с последующим переходом на терапию 5 мг 2 раза в день) и 579 пациентов – далтепарин (стартовая терапия подкожными инъекциями в дозе 200 Ед/кг 1 раз в день на протяжении первого месяца с последующим переходом на 150 Ед/кг 1 раз в день). За рассматриваемый период ВТЭО произошел у 32 из 576 пациентов (5,6%) в группе апиксабана и у 46 из 579 пациентов (7,9%) в группе далтепарина (ОР, 0,63; 95% ДИ 0,37-1,07; $P < 0,001$). Значимых различий в частоте массивных кровотечений не обнаружили – в группе апиксабана зарегистрировали 22 случая (3,8%), в группе далтепарина – 23 (4,0%). ОР составило 0,82 (95% ДИ 0,40-1,69; $P = 0,60$) [36]. Таким образом, пероральная антикоагуляция апиксабаном не уступала подкожным инъекциям далтепарина по эффективности профилактики ВТЭО, при этом сохраняя приемлемый профиль безопасности.

Похожее, сравнительное исследование, но ретроспективного дизайна, изучило использование апиксабана, ривароксабана и эноксапарина у пациентов Mayo Thrombophilia Clinic с ВТЭО, ассоциированным с раком в 2013–2018 гг. [37]. В исследование вошло 750 пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию апиксабаном ($n = 224$), ривароксабаном ($n = 163$) и эноксапарином ($n = 363$) в течение 14 дней с момента постановки диагноза на протяжении не менее 3-х месяцев. Рецидив ВТЭО был диагностирован у 11 пациентов (4,9%), получавших апиксабан, у 7 (4,2%), получавших ривароксабан (ОР апиксабана к ривароксабану 1,31; 95% ДИ 0,51–3,36) и у 17 человек (4,7) в группе, получавшей эноксапарин (ОР апиксабана к эноксапарину 1,14; 95% ДИ: 0,54–2,42 и ОР ривароксабана к эноксапарину 0,85; 95% ДИ: 0,36–2,06). Было зарегистрировано 82 случая (36,6%) смерти в группе апиксабана, 74 случая (45,4%) смерти в группе ривароксабана (апиксабан против ривароксабана ОР 1,67; 95% ДИ: 1,20–2,33) и 171 смерть (47,1%) в группе эноксапарина (ривароксабан против эноксапарина ОР 0,73; 95% ДИ: 0,56–0,96). Большие кровотечения отмечались в группе апиксабана у 11 пациентов (4,9%), в группе ривароксабана у 12 пациентов (7,3%) (апиксабан против ривароксабана ОР 0,73; 95% ДИ: 0,32–1,66) и 21 случай (5,7%) в группе эноксапарина (апиксабан против эноксапарина ОР 0,89; 95% ДИ: 0,43–1,84 и ривароксабан против эноксапарина ОР 1,23; 95% ДИ: 0,61–2,50) [37]. Однако у пациентов, получавших лечение в течение 6 месяцев, частота клинически значимых небольших кровотечений была значительно выше в группе ривароксабана по сравнению с апиксабаном (8,8% против 0,6%, $P < 0,001$) и эноксапарином (8,8% против 2,2%, $P =$

0,002). Совокупная частота большого кровотечения и клинически значимых кровотечений была значительно ниже при приеме апиксабана по сравнению с ривароксабаном (5,8% против 13,2%, $P = 0,03$) через 6 месяцев. Несмотря на то, что все 3 антикоагулянта показали примерно одинаковый уровень эффективности относительно предотвращения рецидивов ВТЭО, апиксабан и эноксапарин были более безопасны и имели меньший уровень клинически значимых кровотечений в сравнении с ривароксабаном [37].

Именно ввиду высокого риска развития кровотечения у онкологических больных на фоне приема антикоагулянтной терапии, данное направление исследования остается таким перспективным и малоизученным и по сей день. Совсем недавно был опубликован протокол планируемого исследования сниженной дозировки (2,5 мг 2 раза в день через 6 мес. после начала терапии апиксабаном по 10 мг 2 раза 7 дней и 5 мг 2 раза в дальнейшем), с целью вторичной профилактики ВТЭО у онкологических пациентов [38].

Очевидно, что для ответа на все вопросы, которые встают в процессе широкого использования ПОАК в реальной клинической практике, понадобится еще не одно и не два исследования. Вместе с тем, уже сейчас можно сделать вывод о том, что ПОАК в целом зарекомендовали себя, как средство выбора во многих случаях, а апиксабан, помимо того, показал хорошее соотношение эффективности и безопасности в группе пациентов старческого возраста и больных со сниженной функцией почек.

Другим преимуществом апиксабана служит большая безопасность в сравнении с АВК при необходимости одновременного приема антитромбоцитарных средств..

Литература

1. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N Engl J Med.* – 2013. – Т. 369. – № 9. – 799–808с.
2. Hokusai-VTE Investigators; Harry R Büller, Hervé Décousus, Michael A Grosso, Michele Mercuri, Saskia Middeldorp, Martin H Prins, Gary E Raskob, Sebastian M Schellong, Lee Schwocho, Annelise Segers, Minggao Shi, Peter Verhamme P.W. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism / Hokusai-VTE Investigators; Harry R Büller, Hervé Décousus, Michael A Grosso, Michele Mercuri, Saskia Middeldorp, Martin H Prins, Gary E Raskob, Sebastian M Schellong, Lee Schwocho, Annelise Segers, Minggao Shi, Peter Verhamme P.W. // *New England Journal of Medicine* – 2013. – Т. 369 – № 15 – С.1406–1415.
3. Gómez-Outes A. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review / Gómez-Outes A., Suárez-Gea M.L., Lecumberri R., Terleira-Fernández A.I. sabe., Vargas-Castrillón E. // *Vascular health and risk management* – 2014. – Т. 10 – С.627–639.
4. Raskob G.E. Thrombosis: A major contributor to global disease burden: ISTH steering committee for world thrombosis day the members of the ISTH steering committee for World Thrombosis Day // *Thromb. Res.* – 2014. – Т. 134. – № 5. – 931–938с.
5. Nakamura M. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan: Nationwide the Japan venous thromboembolism treatment registry observational study / Nakamura M., Miyata T., Ozeki Y., Takayama M., Komori K., Yamada N., Origasa H., Satokawa H., Maeda H., Tanabe N., Unno N., Shibuya T., Tanemoto K., Kondo K., Kojima T. // *Circulation Journal* – 2014. – Т. 78 – № 3 – С.708–717.
6. Ota M. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure / Ota M., Nakamura M., Yamada N., Yazu T., Ishikura K., Hiraoka N., Tanaka H., Fujioka H., Isaka N., Nakano T. // *Heart and Vessels* – 2002. – Т. 17 – № 1 – С.7–11.
7. JCS Joint Working Group Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). / JCS Joint Working Group // *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* – 2011. – Т. 75 – № 5 – С.1258–1281.
8. Konstantinides S. V. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* – 2014. – Т. 35. – № 43. – 3033–3080с.
9. Stein P.D. Venous thromboembolism according to age: The impact of an aging population / Stein P.D., Hull R.D., Kayali F., Ghali W.A., Alshab A.K., Olson R.E. // *Archives of Internal Medicine* – 2004. – Т. 164 – № 20 – С.2260–2265.
10. Anderson F.A. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study / Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., Hosmer D.W., Patwardhan N.A., Jovanovic B., Forcier A., Dalen J.E. // *Archives of Internal Medicine* – 1991. – Т. 151 – № 5 – С.933–938.
11. Heit J.A. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study / Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. // *Archives of Internal Medicine* – 2002. – Т. 160 – № 6 – С.761–768.
12. Laporte S. 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 / Laporte S., Mismetti P., Décousus H., Tiraferri E. // *Circulation* – 2008. – Т. 117 – № 13 – С.1711–1716.
13. Bauersachs R.M. Use of anticoagulants in elderly patients // *Thromb. Res.* – 2012. – Т. 129. – № 2. – 107–115с.

14. Nieto J.A. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry / Nieto J.A., Solano R., Ruiz-Ribó M.D., Ruiz-Gimenez N., Prandoni P., Kearon C., Monreal M. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* – 2010. – Т. 8 – № 6 – С.1216–1222.
15. Prandoni P. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Т. 8. – № 11. – 2575–2577с.
16. Trujillo-Santos J. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE Registry / Trujillo-Santos J., Herrera S., Page M.A., Soto M.J., Raventós A., Sánchez R., Monreal M. // *Journal of Vascular Surgery* – 2006. – Т. 44 – № 4 – С.789–793.
17. Siguret V. Vitamin K antagonist use in the elderly: Special considerations // *Future Cardiol.* – 2007. – Т. 3. – № 3. – 321–330с.
18. Kearon C. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H., Huisman M., King C.S., Morris T.A., Sood N., Stevens S.M., Vintch J.R.E., Wells P., Woller S.C., Moores L. // *Chest* – 2016. – Т. 149 – № 2 – С.315–352.
19. Nicolaides A.N. Prevention and treatment of venous thromboembolism—International Consensus Statement. , 2013. – 111–260с.
20. for Health N.I. Treating venous thromboembolism / N. I. for Health, C. Excellence – , 2016. – <http://pathways.nice.org.uk/pathways/venous-thrombc>.
21. Blann A.D. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for the management of venous thromboembolism / Blann A.D., Lip G.Y.H. // *Heart* – 2016. – Т. 102 – № 12 – С.975–983.
22. Gómez-Outes A. Direct-acting oral anticoagulants: Pharmacology, indications, management, and future perspectives // *Eur. J. Haematol.* – 2015. – Т. 95. – № 5. – 389–404с.
23. Hirschl M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons / Hirschl M., Kundi M. // *Vasa* – 2014. – Т. 43 – № 5 – С.353–364.
24. White R.H. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Adherence with guidelines in an elderly cohort / White R.H., McBurnie M.A., Manolio T., Furberg C.D., Gardin J.M., Kittner S.J., Bovill E., Knepper L. // *American Journal of Medicine* – 1999. – Т. 106 – № 2 – С.165–171.
25. Finks S.W. Management of Venous Thromboembolism: Recent Advances in Oral Anticoagulation Therapy // *Ann. Pharmacother.* – 2016. – Т. 50. – № 6. – 486–501с.
26. Hulle T. van der Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. / Hulle T. van der, Kooiman J., Exter P.L. den, Dekkers O.M., Klok F.A., Huisman M. V // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* – 2014. – Т. 12 – № 3 – С.320–328.
27. EINSTEIN Investigators. Bauersachs R. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / EINSTEIN Investigators. Bauersachs R., Berkowitz S., Brenner B., Buller H., Decousus H., Gallus A., Lensing A. // *New England Journal of Medicine* – 2010. – Т. 363 – № 26 – С.2499–2510.
28. Büller H.R. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. / Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W.A., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E., Chlumsky J., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Cohen A., Berkowitz S.D., Bounameaux H., Davidson B.L.,

- Misselwitz F., Gallus A.S., Raskob G.E., Schellong S., Segers A. // The New England journal of medicine – 2012. – Т. 366 – № 14 – С.1287–1297.
29. Prins M.H. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. / Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., Bellen B. van, Bounameaux H., Brighton T.A., Cohen A.T., Davidson B.L., Decousus H., Raskob G.E., Berkowitz S.D., Wells P.S. // Thrombosis journal – 2013. – Т. 11 – № 1 – С.21.
 30. Barco S. New oral anticoagulants in elderly patients. / Barco S., Cheung Y.W., Eikelboom J.W., Coppens M. // Best practice & research. Clinical haematology – 2013. – Т. 26 – № 2 – С.215–224.
 31. Schulman S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. / Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S.Z. // The New England journal of medicine – 2009. – Т. 361 – № 24 – С.2342–2352.
 32. Schulman S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. / Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., Schellong S., Eriksson H., Mismetti P., Christiansen A.V., Friedman J., Maulf F. Le, Peter N., Kearon C. // Circulation – 2014. – Т. 129 – № 7 – С.764–772.
 33. Cohen A.T. Characteristics and Outcomes in Patients with Venous Thromboembolism Taking Concomitant Anti-Platelet Agents and Anticoagulants in the AMPLIFY Trial / Cohen A.T., Agnelli G., Buller H.R., Gallus A., Raskob G.E., Sanders P., Thompson J., Weitz J.I. // Thrombosis and Haemostasis – 2019. – Т. 119 – № 3 – С.461–466.
 34. Li A. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis / Li A., Garcia D.A., Lyman G.H., Carrier M. // Thrombosis Research – 2019. – Т. 173 – С.158–163.
 35. Angelini D.E. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation / Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. // American Journal of Hematology – 2019. – Т. 94 – № 7 – С.780–785.
 36. Agnelli G. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer / Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M. V., Connors J.M., Cohen A., Bauersachs R., Brenner B., Torbicki A., Sueiro M.R., Lambert C., Gussoni G., Campanini M., Fontanella A., Vescovo G., Verso M. // New England Journal of Medicine – 2020. – Т. 382 – № 17 – С.1599–1607.
 37. Wysokinski W.E. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism / Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I., Vlazny D.T., Bott-Kitslaar D.M., Froehling D.A., Hodge D.O., Peterson L.G., Mcbane R.D. // American Journal of Hematology – 2019. – Т. 94 – № 11 – С.1185–1192.
 38. McBane R.D. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial / McBane R.D., Loprinzi C.L., Ashrani A., Lenz C.J., Houghton D., Zemla T., Le-Rademacher J.G., Wysokinski W.E. // European Journal of Haematology – 2020. – Т. 104 – № 2 – С.88–96.

PP-ELI-RUS-1087 20.11.2020

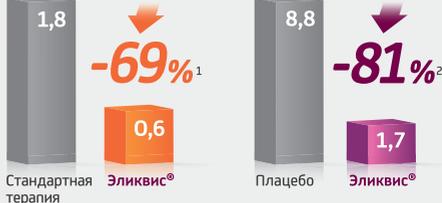
Эликвис®

апиксaban

На всех этапах ведения пациентов с венозной тромбэмболией^{1,2}

Удобный прием с первого дня лечения: всегда два раза в день независимо от приема пищи³

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, СОР% РЕЦИДИВ ВТЭ ИЛИ СМЕРТЬ ОТ ВТЭ, СОР%²



- Не требуется инъекций НМГ
- Короткий период применения высокой дозы (7 дней)
- Эффективность сопоставима с инъекционным НМГ при лечении острой ВТЭ¹
- Безопасность, сопоставимая с плацебо в продолженной профилактике²

ЛЕЧЕНИЕ

10 мг 2 раза в день
ОСТРАЯ ФАЗА
7 дней

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

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

Эликвис® (апиксaban) стал ПОАК №1 в мире*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

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

Показания и применение: • Профилактика венозной тромбэмболии у пациентов после планового эндотерозирования тазабедленного или колесного сустава. • Профилактика инсульта и системной тромбэмболии у взрослых пациентов с некардиальной фибрилляцией предсердий, не имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптоматической артериальной недостаточностью (функциональный класс II и выше по классификации JNC8). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженной идиопатической стенозией или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТБГВ), тромбэмболии легочной артерии (ТБЛА), а также профилактика рецидивов ТБВ и ТБЛА.

Противопоказания: Пониженная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Известное или предполагаемое значимое кровотечение. Злокачественная гиперурикемия, сопровождающаяся нарушением в системе свертывания крови и повышенным риском развития кровотечений. Злокачественная или системная, характеризующаяся значимым риском большой кровопотери, существующая в настоящее время или недавнее обострение злокачественной гиперурикемии. Наличие значительного нарушения зрения с высоким риском повреждения зрительной функции. Недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения. Недавнее перенесенное гемодиализное лечение, установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода. Артериальная гипертензия, аневризма сосуда или варикозное внутримозговое или внутримозговое изменение сосуда. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая гепарин/сульфат гепарина (нНП), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энксатидар, дельтегалин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), прямые ингибиторы фактора Фибриногена, андроксикабы, дабигатран и др., а также исключение тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или терапии апиксабаном или если неинвазивный мониторинг назначается в дозах, необходимых для поддержания продолжительности центрального венозного или артериального катетера. Прогрессирующий дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (общее, желудочно-кишечное, ВТЭ – венозная тромбэмболия, НМГ – низкомолекулярный гепарин, СОР – снижение оптического риска).

ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияние в ткани глазного яблока), кровоизлияние, гематома анкимы, закрытая травма, падение. Первыми всем пациентам следует предоставить в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной дисперсии, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе диметилсульфоксида и незамедлительно ввести полностью суспензию через назоглоточный зонд. Плаксивое вещество в измельченном виде может снизить стабильность в воде, водной дисперсии, яблочном соке или поре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови > 3,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не применяйте ранее антикоагулянтные препараты с фибрилляцией предсердий, которая является поводом для приема препарата. У пациентов с фибрилляцией предсердий, для достижения антикоагулянтного воздействия назначение по крайней мере 5 дней препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение процедуры требуется до назначения 5 до препарата Эликвис, возможно применение нагнуровой дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндотерозирования тазабедленного или колесного сустава – по 5 мг 2 раза в сутки первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства. У пациентов, перенесших эндотерозирование тазабедленного или колесного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, колесного сустава – от 19 до 34 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбэмболии легочной артерии (ТБЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения или рецидива венозных кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбэмболии легочной артерии (ТБЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после завершения лечения. Лечение тромбоза глубоких вен или ТБЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001478. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.



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

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



PP-ELU-RUS-105-20.11.2020

Регистрация