

Индивидуальная оценка пользы и риска вторичной профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами

Е.А. ИЛЮХИН^{1*}, М.Ю. ДЕМЕХОВА¹, О.А. ШОНОВ¹, д.м.н., проф. И.А. ЗОЛОТУХИН²

¹НУЗ ООО «Медальп», Санкт-Петербург; ²кафедра факультетской хирургии (зав. — акад. РАН и РАМН, проф. В.С. Савельев) лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

The individual evaluation of the benefit and risk of secondary prophylaxis of venous thromboembolism with the use of anticoagulants

E.A. ILYUKHIN¹, M.YU. DEMEKHOVA², O.A. SHONOV¹, I.A. ZOLOTUKHIN²

¹Medalp Ltd, Sankt-Petersburg; ²N.I. Pirogov National Research Medical University, Moscow

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения в большинстве случаев требуют проведения антикоагулянтной терапии. Принятие решения о проведении стартовой антикоагулянтной терапии или о целесообразности ее продления в различные сроки от первого тромботического события требует индивидуальной оценки соотношения риска и пользы продолжения или прекращения антикоагуляции. Такая оценка должна опираться на твердые клинические исходы и может представлять значительные трудности для клиницистов. *Цель работы* — на основании обзора исследований соответствующей тематики разработать тактический алгоритм проведения антикоагулянтной терапии. *Материал и методы.* Проведен поиск и анализ публикаций результатов клинических исследований по оценке эффективности и безопасности различных средств антикоагулянтной терапии, а также исследований по оценке пользы и риска продления или отмены антикоагуляции при лечении венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений по базе Medline без ограничения по срокам публикаций. Критерии отбора — рандомизированные контролируемые исследования, проспективные когортные исследования, систематические обзоры или обзоры с метаанализом данных по частным вопросам ведения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Дополнительно учтены Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2010 г.; Handbook of Venous Disorders Guidelines of the American Venous Forum, 2009 г.; рекомендации Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза 2012 г.; UpToDate (версия 20.3), 2014 г. *Выводы.* Необходимость и длительность антикоагулянтной терапии зависит от характера эпизода (идиопатическое или спровоцированное венозное тромбозовое осложнение), уровня поражения, а также риска развития кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии. При принятии решения о проведении антикоагуляции следует учитывать предпочтения пациента. Данный обзор и разработанный алгоритм могут использоваться в качестве справочного материала при индивидуальной оценке польза/риск проведения или продления антикоагуляции.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, индивидуальная оценка риска, антикоагулянтная терапия, калькулятор.

The majority of the patients presenting with venous thromboembolism are in need of anticoagulation therapy. The decision to start the treatment with anticoagulants, continue or terminate it within different periods after the first thrombotic event should be made taking into consideration the results of assessment of the risk-benefit ratio on an individual basis. Such assessment should be based on reliable clinical endpoints and may pose a serious challenge for the clinicians. *Objective of the study.* To develop the tactical algorithm of anticoagulation therapy based on a review of relevant trials and studies. *Material and methods.* The search for and the analysis of the publications reporting the clinical studies evaluating the effectiveness and safety of various means of anticoagulation, as well as research assessing the benefits and risks of extension or withdrawal of anticoagulation treatment of venous thromboembolism were carried out making use of the Medline database regardless of the publication time. The following selection criteria were employed: randomized controlled trials, prospective cohort studies, systematic reviews or reviews with the meta-analysis of the data on specific issues pertaining to the management of venous thromboembolism. In addition, we have taken into account Russia's clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolism (2010), Handbook of Venous Disorders Guidelines of the American Venous Forum (2009), recommendations of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2012), UpToDate, version 20.3 (2014). *Conclusions.* The necessity and duration of anticoagulation therapy depends on the nature of the thromboembolic event (idiopathic or induced venous thromboembolism), the level of vascular destruction, and the risk of bleeding during anticoagulation therapy. The patient's preferences should be taken into consideration when making the decision about the beginning of anticoagulation therapy. This review and the proposed algorithm can be used as reference materials for the benefit/risk assessment of the onset or extension of the anticoagulation treatment on the individual basis.

Key words: deep vein thrombosis, individual risk assessment, anticoagulation, calculator.

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), явля-

ются распространенной причиной смертности и инвалидизации. Не менее чем у 30% пациентов развивается рецидив ВТЭО в течение 10 лет после первого

эпизода при прекращении приема антикоагулянтов [1]. Летальность, вероятность рецидива ВТЭО, развития посттромботического синдрома зависят от характера, интенсивности и продолжительности антикоагулянтной терапии (АТ). В большинстве рекомендаций по лечению и профилактике ВТЭО нередко предлагается индивидуальная оценка риска и целесообразности продления АТ. Вместе с тем исследования, посвященные оптимальной продолжительности АТ у пациентов с ВТЭО неоднородны и зачастую имеют низкий уровень доказательности.

Цель настоящего исследования — анализ публикаций по оценке рисков рецидива ВТЭО и геморрагических осложнений с разработкой алгоритма индивидуальной оценки оптимальной продолжительности АТ.

В англоязычной литературе принято деление АТ на три фазы. Начальной («initial therapy») называют терапию в первые 5–7 дней, основной (долгосрочной, «long-term») фазой — период от 7 дней до 3 мес и продленной («extended») — терапию более 3 мес [2, 3]. Рекомендуемым режимом для всех пациентов служит стартовая терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с последующим переходом на антагонисты витамина К (АВК) или дабигатран, либо монотерапия прямым ингибитором тромбина (ривароксабан).

Длительность терапии зависит от характера тромбоза (спровоцированный или идиопатический) и уровня поражения (дистальный или проксимальный). При индивидуальной оценке оптимальной продолжительности АТ оценивают риски рецидива ВТЭО и геморрагических осложнений, которые разделяют на «малые» и «большие» [4].

Рецидивы ВТЭО

Риск развития и рецидива ВТЭО. В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (АССР) принято деление ВТЭО на четыре группы в зависимости от провоцирующего фактора — спровоцированные преходящим хирургическим или нехирургическим фактором риска, неспровоцированные ВТЭО, ВТЭО на фоне текущего злокачественного процесса [2]. При спровоцированном тромбозе риск рецидива существенно выше у пациентов с нехирургическим фактором риска (прием эстрогенсодержащих препаратов, беременность, травма конечности, авиаперелет более 8 ч и пр.).

По данным систематического обзора [5], опубликованного в 2010 г., относительный риск (ОР) рецидива ВТЭО, спровоцированных преходящим нехирургическим и хирургическим факторами риска, составляет за 1 год 3,7 (95% ДИ: 0,9—15,5) и за 2 года 3,0 (95% ДИ: 1,1—8,1).

Рецидивы ВТЭО происходят обычно в первые 2–3 мес после отмены АТ. Затем частота рецидивов снижается и достигает плато <3% в год для пациен-

тов со спровоцированными ВТЭО и 5–10% в год для пациентов с неспровоцированными ВТЭО [6]. По данным обсервационного исследования С. Martinez и соавт. [7] пик рецидивов приходится на первые 6 мес и составляет около 11 случаев на 100 пациенто-лет. В последующие 3 года он снижается и остается стабильным с 4-го по 10-й год наблюдения, составляя приблизительно 2 случая на 100 пациенто-лет.

К факторам риска рецидива ВТЭО относят возраст, мужской пол, уровень D-димера через 1 мес после отмены АТ, антифосфолипидные антитела, наследственную тромбофилию, азиатскую расу, резидуальные тромботические массы, посттромботический синдром. Сводные данные по оценке некоторых факторов риска приведены в обзоре G. Agnelli [1].

Возраст. В нескольких исследованиях показано влияние возраста на риск рецидива ВТЭО [8, 9]. Увеличение возраста на каждые 10 лет повышает риск рецидива — ОР 1,17 (95% ДИ: 1,11—1,24).

Мужской пол. Метаанализ 4 и 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что ОР составляет 1,56 (95% ДИ: 1,22—2,0) [10].

Изолированный дистальный тромбоз ассоциирован с меньшим риском рецидива ВТЭО: ОР 0,49 (95% ДИ: 0,34—0,71) [11].

Неспровоцированный (идиопатический) тромбоз. По данным P. Prandoni [12], при тромбозе, спровоцированном хирургическим вмешательством, ОР рецидива составляет 0,36 (95% ДИ: 0,21—0,62), спровоцированном травмой — 0,51 (95% ДИ: 0,32—0,87). В метаанализе 7 РКИ получены схожие данные — ОР рецидива при спровоцированном тромбозе 0,55 (95% ДИ: 0,41—0,74) [6].

Уровень D-димера через 1 мес после отмены АТ ниже 500 нг/мл («отрицательный» D-димер) ассоциирован с ежегодным риском ВТЭО 3,5% (95% ДИ: 2,7—4,3), а выше 500 нг/мл («положительный» D-димер) с ежегодным риском 8,9% (95% ДИ: 5,8—11,9) [13]. Следует отметить, что «отрицательный» D-димер не означает нулевого риска рецидива ВТЭО.

Резидуальные тромботические массы. Сведения о значимости данного фактора противоречивы. В ряде исследований [14, 15] показано значение наличия остаточных тромботических масс, однако в других роль этого признака не подтверждена [16, 17].

Наследственная тромбофилия. Наличие этого фактора повышает риск ВТЭО: ОР около 1,5 [18—20].

Антифосфолипидный синдром. Наличие антифосфолипидного синдрома повышает риск ВТЭО: ОР ~ 2,0 [21].

«Не 0» группа крови. Результаты систематического анализа 38 исследований показали двукратное повышение риска ВТЭО (ОР=2,09; 95% ДИ: 1,83—

2,38) у носителей II, III и IV групп крови по сравнению с носителями 0 (I) группы крови [22]. Значимость этого фактора схожа со значимостью наличия основных тромбофилий (фактора V Лейден, протромбина) или дефицита естественных антикоагулянтов.

В 2013 г. опубликованы результаты 2 масштабных популяционных исследований [23], охвативших 66 000 человек. Дополнительный популяционный риск, приписываемый фактору («population attributable risk», часть инцидентности болезни в популяции, связанная с фактором риска), и относительный риск развития ВТЭО составили (в порядке убывания величины дополнительного популяционного риска): «Не 0» группа крови 20% и 1,4; индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² 16% и 1,4; полиморфизм V фактора (суммарно для гетеро- и гомозиготного) 10% и 2,3; курение 6% и 1,3; полиморфизм II фактора 1% и 1,5.

Дополнительным фактором, который, по всей видимости, необходимо учитывать при оценке риска рецидива ВТЭО, является характер первого эпизода. Летальность при рецидиве ВТЭО выше у перенесших легочную эмболию, чем у пациентов с ТГВ, — 26,4 и 8,8% соответственно [24]. Сходные данные были получены в более позднем систематическом обзоре M. Carrig и соавт. [25, 26] и в проспективном когортном исследовании на основе регистра RIETE, охватившем более 40 000 пациентов. В указанном исследовании в зависимости от характера первого эпизода (ТЭЛА или ТГВ) летальность при рецидиве ВТЭО составила 18,5% (95% ДИ: 15,3—22,1) и 6,3% (95% ДИ: 4,5—8,6) соответственно. В целом можно констатировать, что рецидив ВТЭО после ТЭЛА в сравнении с рецидивом после ТГВ характеризуется трехкратным превышением летальности.

Длительность АТ и риск рецидива ВТЭО. Необходимость АТ при ВТЭО была доказана еще в 1960 г.: АТ в течение 2 нед существенно снижала частоту рецидива ТЭЛА (0/16 против 10/19 в контрольной группе без АТ) и летальность (1/16 против 5/19) [27]. В последующем в ряде исследований показано, что антикоагуляция менее 3 мес ассоциирована с недопустимо высоким риском рецидива ВТЭО после прекращения антикоагуляции [6]. При этом к моменту выпуска 9-й редакции рекомендаций АССР было доступно 5 РКИ [14, 28—31], показавших, что увеличение длительности терапии до 6—12 мес:

- 1) снижает частоту рецидива ВТЭО во время ее проведения;
- 2) не снижает убедительно риск рецидива ВТЭО после отмены АТ;
- 3) повышает риск больших кровотечений приблизительно в 2,5 раза.

Эти данные лежат в основе принятых на сегодняшний день рекомендаций о минимальном пред-

почтительном сроке антикоагуляции 3 мес для большинства пациентов.

Метаанализ данных 7 РКИ показал, что в течение 2 лет после прекращения АТ риск рецидива у пациентов с неспровоцированным ВТЭО, леченных в течение 3 мес и ≥6 мес, не имел статистически значимых различий: ОР 1,19 (95% ДИ: 0,86—1,65) и 1,39 (95% ДИ: 0,96—2,01) соответственно [6]. Таким образом, хотя АТ эффективна в предотвращении рецидива ВТЭО во время ее проведения, риск рецидива после отмены не зависит от продолжительности терапии. Выигрыш в снижении летальности при продлении АТ более 3 мес неочевиден — уменьшение частоты фатальных ТЭЛА оборачивается повышением частоты фатальных геморрагических осложнений [24, 25, 32, 33].

Летальность при рецидивах ВТЭО. В обзоре 13 проспективных когортных исследований и 56 РКИ проведена оценка частоты рецидивов ВТЭО, «больших» геморрагических осложнений и общей летальности [25]:

1. Первые 3—6 мес АТ:

Частота фатальных рецидивов ВТЭО — 0,4% (95% ДИ: 0,3—0,6).

Общая летальность в группе рецидива ВТЭО — 11,3% (95% ДИ: 8—15,2).

Частота фатальных кровотечений — 0,2% (95% ДИ: 0,1—0,3).

Общая летальность при кровотечениях — 11,3% (95% ДИ: 7,5—15,9).

2. После отмены АТ:

Частота фатальных ВТЭО — 0,3 на 100 пациенто-лет = (95% ДИ: 0,1—0,4).

Общая летальность на фоне рецидива ВТЭО — 3,6% (95% ДИ: 1,9—5,7).

3. Если продолжить антикоагуляцию, летальность в группе останется стабильной на уровне 11%.

Частота рецидива в группе неспровоцированных ВТЭО составляет 3% в год при прекращении АТ, 0,5% в год при продолжении АТ, частота «больших» геморрагий составляет 2% в год при продолжении АТ. Авторы приводят пример оценки пользы и вреда продолжения антикоагуляции по группам: при продолжении антикоагуляции более 3 мес частота рецидива снижается на $3 - 0,5\% = 2,5\%$. Летальность в группе пациентов с рецидивом ВТЭО даже при отмене АТ составляет 3,6%, при продолжении АТ — не превысит это значение. Соответственно, максимальное снижение летальности при прекращении АТ составит $2,5\% \times 0,036 = 0,09\%$. Но прирост летальности за счет кровотечений составляет $2\% \times 0,11 = 0,22\%$. Авторы заключают, что частота рецидива ВТЭО должна превышать частоту «больших» геморрагий примерно в 3 раза, чтобы польза антикоагуляции перевесила ее вред.

Оценка риска рецидива ВТЭО позволяет оценить потенциальную пользу продленной АТ. Используют ряд предиктивных моделей.

1. Предиктивная модель HER DOO2 [16].

В проспективном когортном мультицентровом исследовании, охватившем 600 пациентов, проанализированы предикторы рецидива ВТЭО (из 69 предполагаемых). Для мужчин ежегодный риск рецидива ВТЭО составил 13,7% (95% ДИ: 10,8—17,0). Не отмечено достоверного влияния каких-либо предикторов на величину риска рецидива. Для женщин установлены следующие предикторы: гиперпигментация, отек, покраснение нижней конечности (**HER**); уровень D-димера (**D**) ≥ 250 мкг/л; ожирение (**O**) (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или пожилой возраст (**O**) (≥ 65 лет). У женщин, не имеющих описанных выше факторов или имеющих всего один из них, ежегодный риск составил 1,6% (95% ДИ: 0,3—4,6). Ежегодный риск рецидива тромбоза у женщин с двумя факторами и более составил 14,1% (95% ДИ: 10,9—17,3).

2. Правила «DUSH» [34].

Учитываемые факторы риска: уровень D-димера через 1 мес после прекращения АТ, возраст пациента, пол пациента (мужчины) и гормональная терапия как провокатор первого эпизода тромбоза у женщин. Расчетный риск рецидива ВТЭО в течение 1 года у пациентов с одним фактором риска составляет 3,1% (2,3—3,9), с двумя — 6,4% (4,8—7,9), с тремя и более — 12,3% (9,9—14,7).

3. Венская предиктивная модель [35].

Предсказательная модель в виде номограммы на базе проспективного когортного исследования. Учитываемые факторы: количественный тест D-димера, пол, локализация тромбоза (дистальный, проксимальный, ТЭЛА). Существует on-line версия калькулятора [36].

Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии

Факторами риска геморрагических осложнений считают возраст (старше 65 и 75 лет), женский пол, сахарный диабет, онкологическое заболевание (в том числе метастазы), артериальную гипертензию (артериальное давление систолическое >180 мм рт.ст., диастолическое >100 мм рт.ст.), алкоголизм, нарушение функции печени, выраженную патологию почек, повышение уровня креатинина, анемию, кровотечения в анамнезе (в том числе предшествующий инсульт или внутричерепное кровоизлияние), наличие заболеваний с высоким риском кровотечения (пептическая язва желудка), нарушения гемостаза (коагулопатии, тромбоцитопения), прием некоторых препаратов (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, дезагреганты, антибиотики, амиодарон, статины, фибраты), недавний инфаркт миокарда, снижение величины гематокри-

та $<30\%$, нерегулярный контроль МНО и повышение МНО $>3,0$, уровень МНО до лечения $>1,2$, «большое» кровотечение в анамнезе на фоне приема варфарина при МНО в терапевтическом интервале, низкую комплаентность пациента, частые падения, злоупотребление алкоголем [37]. ОР кровотечения при наличии одного, двух и трех факторов риска составляет 2,9, 3,8 и 14,9 соответственно.

По данным обсервационного исследования, при варфаринотерапии по поводу фибрилляции предсердий в старшей возрастной группе (> 66 лет, медиана 77 лет) риск кровотечений увеличивается с возрастом и составляет 2,9% в пациенто-год для возраста ≤ 75 лет и 4,6% в пациенто-год для возраста >75 лет [38].

По данным метаанализа РКИ и проспективных когортных исследований [25], в первые 3 мес АТ частота смерти от рецидива ВТЭО составила 0,4% (95% ДИ: 0,3—0,6), общая летальность (включая летальность от других причин при нефатальных рецидивах ВТЭО) 11,3% (95% ДИ: 8—15,2). При этом частота фатальных геморрагических осложнений составила 0,2% (95% ДИ: 0,1—0,3), общая летальность — 11,3% (95% ДИ: 7,5—15,9). После прекращения АТ частота летальных исходов при рецидиве ВТЭО составила 0,3 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,1—0,4) при смертности — 3,6% (95% ДИ: 1,9—5,7).

Оценка риска кровотечений при терапии АВК. Существующие модели оценки риска кровотечений предусматривают балльную оценку факторов риска. В разных шкалах используются различные наборы из перечисленных выше факторов.

Большинство моделей созданы для пациентов с фибрилляцией предсердий, однако эти системы рекомендуют и для больных с ВТЭО. При этом оценка риска кровотечения по различным моделям дает крайне неоднородные результаты. В частности, по шкале риска кровотечений ATRIA, низкий риск (0—3 балла), средний (4 балла) и высокий (5—10 баллов) связаны с частотой больших кровотечений 0,76, 2,62 и 5,76 событий на 100 пациенто-лет соответственно. Согласно индексу риска HEMORR2HAGES этот же показатель на 100 пациенто-лет оценивается: 1,9 для 0 баллов, 10,4 для 4 баллов и 12,3 для более чем 5 баллов. По шкале риска HAS-BLED частота больших кровотечений на 100 пациенто-лет оценивается 1,1 для 0 баллов и 8,7 для 4 баллов. *Негоспитальный индекс риска кровотечений* (Outpatient bleeding risk index) в группах низкого (нет факторов риска), среднего (1 или 2 фактора) и высокого (3 фактора и более) риска оценивает частоту больших кровотечений в 3, 12 и 53% соответственно [39].

Согласно рекомендациям АССР риск «большого» кровотечения в первые 3 мес АТ в группах низкого, умеренного и высокого риска геморрагий составляет соответственно 1,6, 3,2 и 12,8%. При тера-

пии длительностью более 3 мес риск кровотечений составляет 0,8, 1,6 и >6,5% соответственно [2].

Дополнительные факторы, влияющие на выбор тактики ведения больных

Помимо оценки рисков в любой клинической ситуации необходимо учитывать предпочтения и индивидуальные особенности пациента. Например, эффективность и безопасность терапии АВК зависит от возможности контролировать уровень МНО и от комплаентности пациента. В случае невозможности адекватного контроля может рассматриваться альтернативная тактика защиты от рецидива ВТЭО — использование новых оральных антикоагулянтов (НОАК) или дезагрегантных препаратов (ацетилсалициловая кислота). При уточнении предпочтений пациента необходимо оценить финансовую доступность той или иной схемы лечения с учетом «скрытых» затрат. Хотя варфарин имеет низкую стоимость, с учетом затрат на контроль МНО общая стоимость курса АВК-терапии различной продолжительности может приближаться к стоимости курса НОАК. При этом существенное значение может иметь доступность лаборатории, ее оснащенность, необходимость пункции вены при каждом определении МНО. С другой стороны, при планировании долгосрочной АВК-терапии многие ее недостатки могут быть нивелированы использованием персональных портативных аппаратов для определения МНО. Тем не менее стоимость аппарата также может оказать влияние на решение о тактике лечения.

Вторичная профилактика ВТЭО в клинических рекомендациях

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО при дистальном спровоцированном ТГВ рекомендуют АТ в течение 3 мес, при проксимальном спровоцированном — в течение 6 мес, при идиопатическом (любой локализации) — от 6 мес до неопределенно долгого периода (при низком риске геморрагических осложнений) [40].

Рекомендации Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis) при спровоцированном эпизоде ВТЭО или неспровоцированном дистальном ТГВ рекомендуют АТ на протяжении не более чем 3 мес. При неспровоцированном проксимальном ТГВ антикоагуляцию советуют продолжать от 3 до 6 мес с последующей оценкой соотношения польза/риск продолжения терапии [41]. При решении в пользу продленной АТ принимают во внимание мужской пол, умеренную или выраженную симптоматику посттромботической болезни, сохраняющуюся одышку, удовлетворительный контроль АТ, повышение уровня D-димера в течение 3—4 нед после прекращения антикоагуляции.

Аргументами для прекращения АТ служат женский пол, отсутствие или незначительные проявления посттромботической болезни, неудовлетворительный контроль за АТ на начальном периоде, низкий уровень D-димера в течение 3—4 нед после прекращения антикоагуляции.

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (АССР) при дистальных ТГВ в отсутствие выраженной симптоматики и факторов риска прогрессирования тромбоза вне зависимости от наличия провоцирующего фактора предлагают проводить ультразвуковое исследование глубоких вен в динамике в течение 2 нед без назначения АТ (уровень доказательности 2С). Наблюдательная тактика может рассматриваться и в случае высокого риска развития геморрагических осложнений или невозможности обеспечения адекватного контроля АТ. В остальных ситуациях эксперты коллегии советуют АТ продолжительностью 3 мес с разным уровнем доказательности.

В случае распространения тромба на подколенную вену и перехода дистального ТГВ в проксимальный рекомендуется проведение АТ в течение 3 мес (уровень доказательности 2С). Ежегодный риск рецидива ВТЭО после отмены антикоагуляции составляет 3% для спровоцированного проксимального ТГВ и 5—10% для неспровоцированного [6]. При этом ОР для изолированного дистального тромбоза в 2 раза меньше и составляет 0,49 (95% ДИ: 0,34—0,71). Соответственно, ежегодный риск рецидива ВТЭО для спровоцированного изолированного дистального ТГВ можно оценить 1,5%, а для неспровоцированного — 2,5—5%. Эти расчеты подтверждаются данными проспективного обсервационного мультицентрового исследования, обнаружившего риск рецидива ВТЭО при дистальных ТГВ на уровне 1,5% [42]. Суммарный риск кровотечений после основного этапа АТ оценивается в группе пациентов низкого риска как 0,8%, в группе среднего — 1,6%, в группе высокого >6,5% в год [2]. Эти данные доказывают, что риск кровотечений может существенно превышать риск прогрессирования и рецидива ВТЭО и должен влиять на тактику ведения пациента.

При *проксимальном ТГВ*, имеющем идиопатический характер, минимальный срок АТ должен составлять 3 мес, после чего целесообразна стратификация пациентов по степени риска кровотечений. При высоком риске этот срок не рекомендуется превышать (уровень доказательности 1В). У больных с умеренным или низким риском геморрагий АТ может быть продолжена далее (уровень доказательности 2В). Помимо того, при любом риске возможен переход с АВК-терапии на прием аспирина (см. ниже).

Таким образом, если риск кровотечений по истечении 3 мес превышает риск рецидива тромбоза,

Таблица 1. Рекомендации по пролению или прекращению АТ через 3 мес в зависимости от соотношения рисков фатального исхода (адаптировано из UpToDate 19.3 по материалам рекомендаций АССР 9 [45])

Группа риска рецидива ВТЭО	Риск кровотечения		
	низкий	средний	высокий
Первый эпизод ВТЭО, развившийся после операции	Прекратить*	Прекратить*	Прекратить*
Первый эпизод ВТЭО, спровоцированный нехирургическим фактором	Прекратить	Прекратить	Прекратить*
Первый неспровоцированный эпизод ВТЭО	Продолжить	Продолжить	Прекратить*
Повторный неспровоцированный эпизод ВТЭО	Продолжить*	Продолжить*	Прекратить

Примечание. * — высокий уровень рекомендаций.

целесообразно прекратить АТ и перейти на антиагрегантную терапию низкими дозами аспирина (100 мг 1 раз в сутки). Если при оценке индивидуальных рисков преобладает риск рецидива над риском кровотечений, АТ целесообразно продолжить в прежнем режиме на срок до 6—12 мес (при необходимости — больше), но с обязательным проведением регулярной оценки индивидуального риска.

При спровоцированном проксимальном тромбозе АТ в течение 3 мес более предпочтительна, чем в течение 6 мес (уровень доказательности 1В), поскольку риск рецидива ВТЭО ниже в сравнении с идиопатическими. Эта рекомендация относится в равной степени к больным с хирургическими и нехирургическими факторами риска ВТЭО, а также к ситуациям любого риска развития кровотечений. Возможным тактическим подходом служит отмена АТ с дальнейшим мониторингом уровня D-димера [43, 44].

Сдержанное отношение рекомендаций АССР к АТ длительностью более 3 мес базируется на оценке баланса между числом летальных исходов от рецидива ВТЭО, предотвращенных продолжением терапии, и числом фатальных кровотечений, ассоциированных с продолжением АТ. Обобщенный алгоритм действий представлен в **табл. 1**.

Нужна ли длительная антикоагулянтная терапия?

G. Agnelli и соавт. [9] не выявили различий в снижении риска рецидива ВТЭО при терапии длительностью 3 и 6 мес. L. Pinede и соавт. [31] сравнили два варианта АТ: «короткий» (3 мес для проксимального ТГВ и ТЭЛА и 6 нед для дистального ТГВ) и «длинный» (6 мес для проксимального ТГВ и ТЭЛА и 12 нед для дистального ТГВ) и не обнаружили различий в частоте рецидива ВТЭО, больших и малых кровотечений. В заключение собственного исследования I. Campbell и соавт. [29] отметили: «Преимущества от продления АТ до 6 мес выглядят незначительными, если они вообще есть. Эти преимущества необходимо оценивать с учетом повышения риска геморрагических осложнений при продлении АТ».

Обсуждается также соотношение пользы и рисков АТ на более длительных сроках наблюдения — до 5 лет (**табл. 2**) [2].

В 2013 г. опубликовано когортное исследование на базе проспективно составленного регистра RIE-TE [26]. Поскольку большинство ранее проведенных клинических исследований обладали недостаточной мощностью для оценки летальности от ВТЭО и кровотечений, рекомендации по продолжительности и интенсивности АТ в основном базировались на частоте рецидива ВТЭО, геморрагических осложнений и показателях общей смертности. В данном исследовании оценивали летальность среди 41 826 пациентов с подтвержденными ВТЭО и средним сроком АТ 7,8±0,6 мес. На 27 110 пациенто-лет летальность составила 12,1% (95% ДИ: 10,2—14,2) для рецидива ВТЭО и 19,7% (95% ДИ: 17,4—22,1) для больших кровотечений. В первые 3 мес терапии летальность при ВТЭО составила 16,1% (95% ДИ: 13,6—18,9), при геморрагических осложнениях 20,2% (95% ДИ: 17,5—23,1). После 3 мес терапии летальность при ВТЭО была 2,0% (95% ДИ: 0—4,2), при кровотечениях — 18,2% (95% ДИ: 14,0—23,2).

Таким образом, летальность при рецидивах ВТЭО снижается со временем, риск смерти от кровотечений стабилен при длительной АТ. Эти данные подтверждают предшествующую оценку: снижение летальности при ВТЭО с 11,3% в период стартовой терапии до 3,6% после этого периода [25], сохранение стабильного уровня летальности при кровотечениях — 9,3% в период стартовой терапии и 9,1% при ее продлении [32].

При анализе общей летальности оказалось, что из 20 543 больных, перенесших в качестве первичного эпизода ТЭЛА, 91 умер от рецидива ВТЭО и 118 — от геморрагических осложнений. В 1-й месяц АТ риск смерти от рецидива ВТЭО был сопоставим с риском смерти от кровотечения (63 и 62 случая соответственно), однако затем риск смерти от рецидива ВТЭО был существенно ниже (28 и 56 случаев). Из 21 283 пациентов, перенесших ТГВ, 34 умерли от рецидива ВТЭО и 94 — от геморрагических осложнений. В первые 10 дней АТ риск смерти от рецидива ВТЭО был сопоставим с риском смерти от кровотечения (16 и 22 случая соответственно), однако после 10 дней терапии риск смерти от рецидива ВТЭО был существенно ниже (18 и 72 случая). Авторы делают вывод, что при продлении АТ больше чем на

Таблица 2. Частота рецидивов ВТЭО и больших кровотечений при проведении антикоагуляции в течение 5 лет и рекомендации, основанные на оценке рисков

Показатель	Исходы после 5 лет терапии	Риск геморрагических осложнений		
		низкий	средний	высокий
ВТЭО, вызванные хирургическим фактором риска	↓ рецидива ВТЭО, %	↓ 2,6 (2,2—2,9) (0,1 летальных) «Строго против»	↓ 2,6 (2,2—2,9) (0,1 летальных) «Строго против»	↓ 2,6 (2,2—2,9) (0,1 летальных) «Строго против»
	↑ больших кровотечений, %	↑ 2,4 (0—8,7) (0,3 летальных) «Строго против»	↑ 4,9 (0,1—17,3) (0,5 летальных) «Строго против»	↑ 19,6 (0,2—69,2) (2,2 летальных) «Строго против»
ВТЭО нехирургический фактор/ неспровоцированный дистальный тромбоз	Редукция рецидива ВТЭО, %	↓ 13,2 (11,3—14,2) (0,5 летальных) «Слабо против»	↓ 13,2 (11,3—14,2) (0,5 летальных) «Слабо против»	↓ 13,2 (11,3—14,2) (0,5 летальных) «Строго против»
	Увеличение частоты «больших» геморрагий, %	↑ 2,4 (0—8,7) (0,3 летальных) «Слабо против»	↑ 4,9 (0,1—17,3) (0,5 летальных) «Слабо против»	↑ 19,6 (0,2—69,2) (2,2 летальных) «Строго против»
Неспровоцированный проксимальный ТГВ или ТЭЛА	Редукция рецидива ВТЭО, %	↓ 26,4 (22,5—28,5) (1 летальных) «Слабо за»	↓ 26,4 (22,5—28,5) (1 летальных) «Слабо за»	↓ 26,4 (22,5—28,5) (1 летальных) «Строго против»
	Увеличение частоты «больших» геморрагий, %	↑ 2,4 (0—8,7) (0,3 летальных) «Слабо за»	↑ 4,9 (0,1—17,3) (0,5 летальных) «Слабо за»	↑ 19,6 (0,2—69,2) (2,2 летальных) «Строго против»
Повторный эпизод неспровоцированных ВТЭО	Редукция рецидива ВТЭО, %	↓ 39,6 (33,7—42,7) (1,4 летальных) «Строго за»	↓ 39,6 (33,7—42,7) (1,4 летальных) «Слабо за»	↓ 39,6 (33,7—42,7) (1,4 летальных) «Слабо против»
	Увеличение частоты «больших» геморрагий, %	↑ 2,4 (0—8,7) (0,3 летальных) «Строго за»	↑ 4,9 (0,1—17,3) (0,5 летальных) «Слабо за»	↑ 19,6 (0,2—69,2) (2,2 летальных) «Слабо против»

Примечание. «Строго против» — продление АТ приводит к увеличению летальности; «Слабо против» — продление АТ не влияет либо в незначительной степени снижает летальность (0—4 случая на 1000 пациентов за 5 лет, или 0,5%/пациенто-год); «Слабо за» — продление АТ в незначительной степени снижает летальность (5—9 случаев на 1000 пациентов за 5 лет, или 0,5—0,9%/пациенто-год); «Строго за» — продление АТ в значительной степени снижает летальность (10 случаев на 1000 пациентов за 5 лет, или 1%/пациенто-год).

1 мес летальность при кровотечениях превышает таковую при рецидивах ВТЭО.

жения АТ по частоте кровотечений, хотя и менее эффективно (риск рецидивов выше).

Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике ВТЭО

В 2012 г. опубликованы результаты 2 РКИ по оценке эффективности аспирина (100 мг 1 раз в сутки) в сравнении с плацебо при длительной профилактике рецидива ВТЭО [46, 47]. Исследование WARFASA показало значительное снижение (~ 40%) частоты рецидива (медиана терапии 24 мес) с равной частотой кровотечений. Исследование ASPIRE показало снижение риска ВТЭО на 35% во время терапии (медиана 27 мес). Частота геморрагических осложнений была такой же, как в исследовании WARFASA, и составила 0,6% год в группе плацебо против 1,1% в год в основной группе ($p=0,22$). Результаты исследований показывают, что переход на лечение низкими дозами аспирина в сравнении с прекращением АТ значительно (примерно на $1/3$) снижает риск рецидива ВТЭО. В то же время эти исследования не говорят о том, что профилактика ВТЭО аспирином сравнима по эффективности с АТ. Суммируя результаты, можно сказать, что применение низких доз аспирина безопаснее продол-

Низкие дозы АВК при вторичной профилактике ВТЭО

Применение низких доз АВК теоретически может снизить риск кровотечений и уменьшить проблемы, связанные с лабораторным контролем. На сегодняшний день доступны результаты 2 РКИ по оценке применения низких доз варфарина (целевая величина МНО 1,5—2,0). С. Keaton и соавт. [48] провели сравнительное исследование эффективности продленной АТ с целевым интервалом МНО 1,5—2,0 и стандартным интервалом 2—3. Выявлено, что в 1-й группе риск рецидива ВТЭО был выше, частота кровотечений не снизилась. Р. Ridker и соавт. [49] сравнивали эффективность продленной АТ с целевым интервалом МНО 1,5—2,0 с результатами плацебо-терапии. При этом было установлено снижение риска рецидива ВТЭО при отсутствии значимого повышения риска кровотечения. В резюме рекомендаций АССР по данному вопросу указывается, что ввиду противоречивости полученных данных польза от снижения целевого интервала МНО в плане уменьшения риска кровотечений при АВК-

терапии остается неясной. Рекомендуется ориентироваться на стандартный терапевтический интервал МНО (2–3) [2].

Тромбозы при текущем онкологическом процессе

В соответствии с российскими рекомендациями в случае развития ВТЭО на фоне онкологических заболеваний прием антикоагулянтов нужно продолжать до излечения от основного заболевания [40]. Согласно документу АССР, у пациентов с активным онкологическим процессом продленная АТ (больше 3 мес) рекомендуется при низком риске развития кровотечений с уровнем 1В, при высоком — с уровнем 2В. При терапии онкоассоциированного тромбоза в силу ряда причин НМГ предпочтительны в сравнении с АВК (уровень 2В), а при невозможности использования НМГ нужно применять дабигатран или ривароксабан (уровень 2В).

Новые оральные антикоагулянты

Опубликованы результаты ряда РКИ по применению новых оральных антикоагулянтов (НОАК): EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RE-COVER I, RE-COVER II, RE-MEDY or RE-SONATE, AMPLIFY, Hokusai-VTE [50–55]. К началу 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа по использованию НОАК в качестве начальной терапии ВТЭО [10] и 2 метаанализов по применению НОАК во вторичной профилактике [56, 57]. Проведены систематические обзоры с метаанализом данных по применению НОАК в лечении и профилактике ВТЭО [55, 58–60]. Убедительно доказано, что НОАК в лечении острого эпизода не уступают АВК по эффективности и безопасности. Отмечается, что при продленной профилактике АВК-терапия показывает несколько большее снижение риска рецидива ВТЭО, однако и наибольший риск развития больших кровотечений.

В частности, в исследованиях RE-MEDY и RE-SONATE дабигатран показал не меньшую эффективность в сравнении с варфарином в отношении профилактики рецидива ВТЭО (относительный риск рецидива ВТЭО ОР=1,44 (95% ДИ: 0,78–2,64), при этом большие или клинически значимые кровотечения фиксировали значимо реже при использовании дабигатрана (ОР=0,54 (95% ДИ: 0,41–0,71) [61]. R. Brown и соавт. суммируют, что дабигатран в целом с клинической точки зрения предпочтительнее, чем варфарин для большинства пациентов [62].

Следует отметить, что на сегодняшний день из группы новых оральных антикоагулянтов прямому сравнению с варфарином как стандартом антикоагуляции для пациентов с венозными тромбоэмболическими событиями в РКИ был подвергнут только дабигатран. Это касается как начального периода антикоагуляции в исследовании RE-COVER study, так и продленной АТ в исследовании RE-MEDY [52, 61].

Алгоритм антикоагулянтной терапии

По нашему мнению, при построении тактического алгоритма АТ необходимо опираться на «твердые» исходы — летальность от тромбоэмболических или геморрагических осложнений и летальность от всех причин в группах с проведением вторичной профилактики и без таковой. В публикациях, посвященных оценке длительности антикоагуляции, нередко проводится сравнение между частотой рецидива ВТЭО и частотой кровотечений. При этом в качестве геморрагических осложнений обычно учитываются только фатальные или «большие» кровотечения, в то время как в качестве рецидива ВТЭО могут рассматриваться клинически малозначимые события. Например, в рекомендациях АССР в качестве критерия прогрессирования ВТЭО при дистальных ТГВ рассматривается тромбоз новых сегментов венозного русла голени (*v. soleus*, *v. tibialis anterior* и т.п.) или увеличение диаметра тромбированного участка более чем на 2 мм. Очевидно, что частота ТЭЛА и летальных исходов при таком прогрессировании существенно ниже частоты рецидива.

С учетом приведенных данных целесообразно в случае дистального ТГВ проводить оценку риска кровотечений (рис. 1). В случае высокого риска нужно вести активное наблюдение за пациентом с контрольным ультразвуковым исследованием вен в течение 2 нед. При распространении тромбоза на подколенную вену и/или проксимальнее необходима АТ даже в случае высокого риска геморрагических осложнений. В случае умеренного или низкого риска следует проводить АТ в течение 3 мес с последующей оценкой соотношения риск/польза. В случае дистального ТГВ, спровоцированного онкологическим процессом, при отсутствии других факторов риска кровотечений нужно проводить АТ до излечения от основного заболевания. При низком риске кровотечений у пациентов с неспровоцированным проксимальным ТГВ возможно увеличение срока АТ более 3 мес, однако данных высокого уровня доказательности о преимуществах такого пути в настоящее время нет (рис. 2).

При принятии решения необходимо учитывать доступность контроля АТ и предпочтения пациента. Помимо отмены антикоагуляции или ее продления возможен переход с АВК на терапию аспирином. Неопределенно долгая (бессрочная) АТ представляется безусловно целесообразной только при рецидиве ВТЭО у пациентов с низким риском кровотечений.

Пример индивидуальной оценки риск/польза. Мужчина 40 лет, с впервые развившимся идиопатическим проксимальным ТГВ. ИМТ>30 кг/м². Курит. Сопутствующая патология: сахарный диабет, повышение артериального давления до 180/100 мм рт.ст. Проведена АТ длительностью 3 мес. Уровень D-димера в пределах нормы.

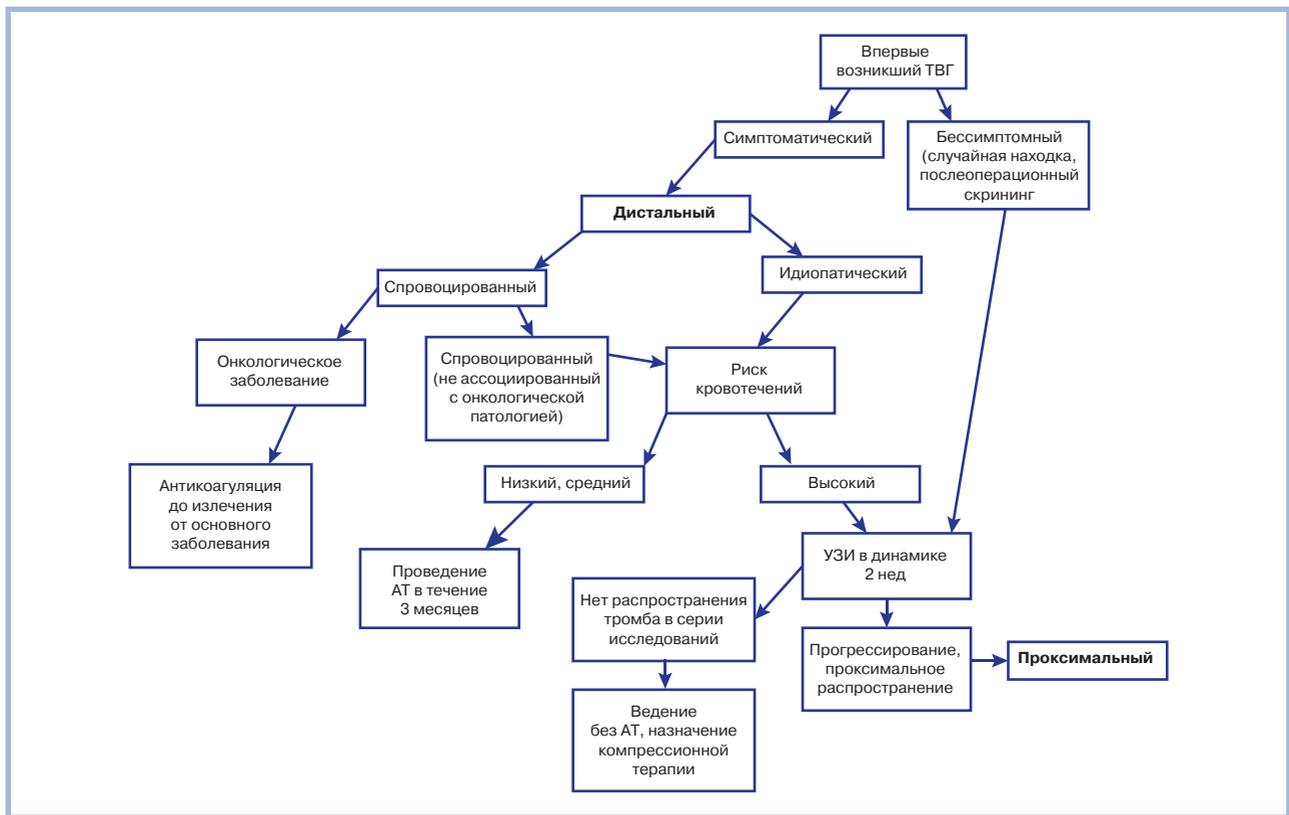


Рис. 1. Тактика лечения дистального ТВГ с учетом риска развития геморрагических осложнений.

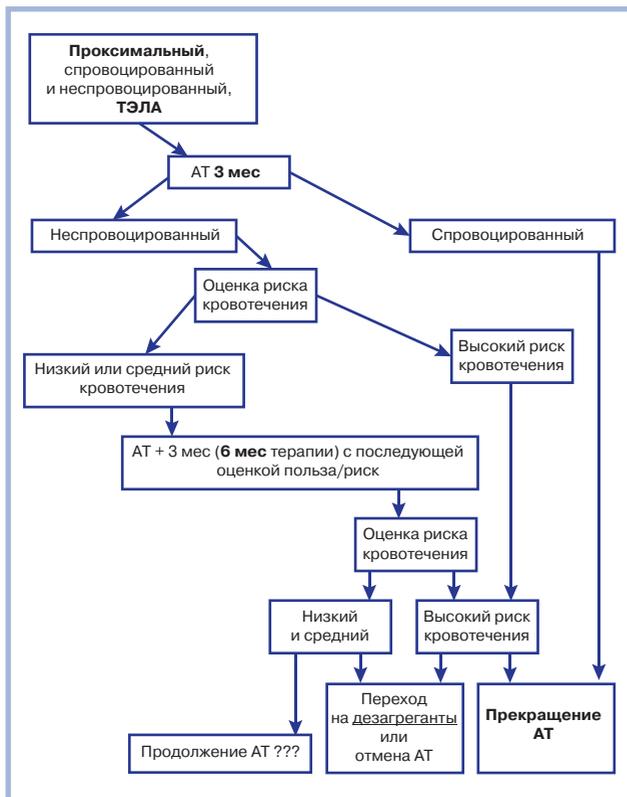


Рис. 2. Тактика лечения проксимального ТВГ или ТЭЛА с учетом риска развития геморрагических осложнений.

У пациента имеются следующие факторы риска развития ВТЭО: пол (ОР 1,6), ИМТ (ОР 1,4), курение (ОР 1,3). К факторам риска кровотечений относятся сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Оценка риска смерти от ВТЭО при отсутствии АТ. Согласно Венской предиктивной модели, риск рецидива ВТЭО составляет 4,4% в год, летальность — 3,6% [25]. Риск смерти от рецидива ВТЭО для данного пациента составит $4,4\% \times 0,036 = 0,16\%$ в год. Согласно рекомендациям АССР, частота рецидива ВТЭО — 5% в год, а в сочетании с имеющимися у пациента факторами риска — 7–10% в год. Риск летального исхода при летальности 3,6% составит $0,25 - 0,36\%$ в год.

Оценка риска смерти от кровотечения при продолжении АТ. Частота геморрагических осложнений для пациента, имеющего два фактора, т.е. относящегося к группе высокого риска, согласно рекомендациям АССР оценивается более чем 6,5% в год, летальность — 11% [25]. Риск смерти от кровотечения может быть равен $6,5\% \times 0,11 = 0,7\%$. С учетом этого более безопасным для пациента является прекращение АТ.

В том случае, если бы у пациента не было сахарного диабета и артериальной гипертензии, риск смерти от кровотечения составлял бы $0,8\% \times 0,11 = 0,09\%$ в год. В такой ситуации при наличии факторов риска рецидива ВТЭО (пол, ИМТ, куре-

Прадакса® – для лечения ТГВ/ТЭЛА

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Преображая
антикоагулянтную терапию



- ▶ На 44% меньше риск развития больших и клинически значимых кровотечений, чем на варфарине у пациентов с ТГВ и ТЭЛА*1
- ▶ Высокая эффективность в лечении ТГВ и ТЭЛА*1
- ▶ Одна дозировка (150 мг x 2) в стационаре и на выписку*1

Прадакса® – краткая инструкция по медицинскому применению²

Регистрационный номер: Прадакса® 75 мг/110 мг ЛСР -007065/09; 150 мг ЛП-000872. **МНН:** дабигатрана этексилат

Показания

- Профилактика венозных тромбозов и осложнений thereof после ортопедических операций.
- Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.
- Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями;
- Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ;
- Тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин);
- Активные клинически значимые кровотечения, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии;
- Существенный риск развития большого кровотечения из имеющихся или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутриорганные сосудистые нарушения;
- Одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (энзоксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринус и др.), пероральные антикоагулянты

(варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера.

- Одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспоринона, итраконазола, такролимуса и дронедазона.
- Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- Наличие протезированного клапана сердца;
- Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

С осторожностью

- При состояниях, повышающих риск кровотечения:
- Возраст 75 лет и старше;
 - Умеренно сниженные функции почек (КК 30 – 50 мл/мин);
 - Одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (за исключением указанных в разделе «Противопоказания»);
 - Масса тела меньше 50 кг;
 - Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, НПВП, клопидогреля, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, а также других препаратов, применение которых может нарушить гемостаз;
 - Врожденные или приобретенные заболевания свертывающей системы крови;
 - Тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов;
 - Недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма;
 - Бактериальный эндокардит;
 - Цирроз, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Способ применения и дозы

Капсулы следует принимать внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу.

Особые указания при изъятии капсул из блистера:

- вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу;
- не выдавливайте капсулы через фольгу;
- удаляйте фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы.

Применение у взрослых

Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день) после парентерального лечения антикоагулянтами, проводимым в течение, как минимум, 5 дней. Терапия должна продолжаться до 6 месяцев.

Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия может продолжаться пожизненно, в зависимости от индивидуальных факторов риска.

Профилактика венозных тромбозов (ВТ) у пациентов после ортопедических операций: рекомендуемая доза составляет 220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек в связи с риском кровотечений, рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг).

Профилактика ВТ после эндопротезирования коленного сустава: применение препарата ПРАДАКСА следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема 1 капсулы (110 мг) однократно в сутки. Увеличение дозы до 2 капсул (220 мг) однократно в сутки в последующие 10 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 1 капсулы (110 мг) однократно в сутки.

Профилактика ВТ после эндопротезирования тазобедренного сустава: применение препарата ПРАДАКСА следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема 1 капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 28-35 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул (220 мг) однократно в сутки.

Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА в

суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия должна продолжаться пожизненно.

Побочное действие

Частью побочных эффектов (от 1/100 до 1/10 случаев) – анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, геморроидальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушения функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия.

Особые указания

Риск развития кровотечений
Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку выше данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или энокриновое время свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий применением уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению

**Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingenlheim.com

* ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбозов легочной артерии.
1. Schulman S et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. Circulation 2013; Published online before print December 16, 2013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450. Электронный ресурс медицинского журнала Circulation American Heart Association, <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/12/10/CIRCULATIONAHA.113.004450>
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса®. РВ: 75 мг/110 мг – ЛСР-007065/09; 150 мг – ЛП 000872.

ние) целесообразно было бы продолжить АТ с последующей оценкой польза/риск через 3 мес.

Заключение

Принятие решения о необходимости и продолжительности антикоагуляции в связи с ВТЭО должно быть основано на индивидуальной оценке рисков их прогрессирования или рецидива в сравнении с риском кровотечений при том или ином тактическом подходе. При оценке баланса польза/риск предпочтительно опираться на значимые клинические исходы (общая летальность, частота летальных тромбоэмболических или геморрагических событий). При дистальных ТГВ в случае высокого риска кровотечений альтернативой АТ может быть наблюдательная тактика с проведением ультразвукового исследования вен в динамике. В настоящее время практически не вызывает сомнений целесообразность терапии антикоагулянтами на протяжении 3 мес в большинстве случаев развития ВТЭО. Более длительная терапия может быть ассоциирована с нарастанием риска значимых кровотечений, который перевесит пользу антикоагуляции. В связи с этим по прошествии 3 мес терапии лечащий врач должен повторно провести оценку рисков и рекомендовать продолжение АТ больным, для которых польза от применения антикоагулянтов совершенно очевидно превышает риск, связанный с отсутствием терапии. Наиболее вероятными кандидатами на продленную (бессрочную) антикоагуляцию на сегодняшний день являются пациенты с уже состояв-

шимся рецидивом ВТЭО. В качестве другого повода для пролонгированной АТ следует рассматривать случаи неспровоцированного ТГВ, особенно в ситуации проксимального поражения венозного русла, когда при низком риске кровотечений польза от антикоагуляции может быть весьма значимой. Клинический опыт подсказывает, что внимательно следует также относиться к случаям развития венозного тромбоза у пациентов с документированной семейной историей ВТЭО, для которых продленная терапия может стать предпочтительным вариантом. Сегодня в распоряжении специалистов уже есть инструменты для оценки баланса рисков, и следует надеяться, что в будущем они будут усовершенствованы для того, чтобы точнее определять когорты пациентов, которые могут получить дополнительную пользу от продленной антикоагулянтной терапии.

Конфликт интересов:

Е.А. Илюхин сообщает о получении гонорара от компании «Берингер Ингельхайм», И.А. Золотухин сообщает о получении гонораров за лекционную поддержку от компаний «Берингер Ингельхайм», «Байер», «Санофи-Авентис». Авторы сообщают, что на определение структуры исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных никакого внешнего влияния оказано не было.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.И.
Сбор и обработка материала — Е.И., М.Д., О.Ш.
Написание текста — Е.И., М.Д., О.Ш.
Редактирование — И.З., Е.И.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2013; 1: 471–477.
2. Kearon C, Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P, Bounameaux H., Goldhaber S.Z., Nelson M.E., Wells P.S., Gould M.K., Dentali F., Crowther M., Kahn S.R. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest Am Coll Chest Phys* 2012; 141: 2: Suppl: e419S–e494.
3. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 9828: 1835–1846.
4. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Ed.). *Chest* 2008; 133: 6: Suppl: 257S–298S.
5. Iorio A., Kearon C., Filippucci E., Marcucci M., Macura A., Pengo V., Siragusa S., Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170: 19: 1710–1716.
6. Boutitie F., Pinede L., Schulman S., Agnelli G., Raskob G., Julian J., Hirsh J., Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036.
7. Martinez C., Cohen A.T., Bamber L., Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: A population-based cohort study in patients without active cancer. *Thrombol Haemost* 2014; 112: 2.
8. Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 6: 761–768.
9. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C., Silingardi M., Taliani M.R., Miccio M., Imberti D., Poggio R., Ageno W., Pogliani E., Porro F., Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1: 19–25.
10. Kovacs M.J., Kahn S.R., Wells P.S., Anderson D.A., Chagnon I., LE Gal G., Solymoss S., Crowther M., Perrier A., Ramsay T., Betancourt M.T., White R.H., Vickers L., Rodger M.A. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *J Thrombol Haemost* 2010; 8: 9: 1926–1932.
11. Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 9757: 2032–2039.
12. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M., Cattelan A.M., Polistena P., Bernardi E., Prins M.H. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1: 1–7.
13. Verhovsek M., Douketis J.D., Yi Q., Shrivastava S., Tait R.C., Baglin T., Poli D., Lim W. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008; 149: 7: 481–490.
14. Siragusa S., Malato A., Anastasio R., Cigna V., Milio G., Amato C., Bellisi M., Attanzio M.T., Cormaci O., Pellegrino M., Dolce A., Casuccio A., Bajardi G., Mariani G. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation