

Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении тромбозов: международные рекомендации и реальная клиническая практика

М.В. Котельников

Клинический госпиталь медико-санитарной части МВД России по г. Москве

В настоящее время существует большое количество национальных и международных рекомендаций, основанных на результатах доказательных исследований. Однако, несмотря на явные преимущества, такой подход имеет определенные недостатки. В статье представлен обзор европейских и американских рекомендаций по выбору антикоагулянтной терапии в различных клинических ситуациях. Рассматриваются трудности, с которыми сталкиваются врачи в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, профилактика тромбозов, международные рекомендации, клиническая практика, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, варфарин, дабигатран, ривароксабан, эноксапарин.

В современной медицине сложились прочные традиции создания международных и национальных рекомендаций (guidelines) по лечению того или иного заболевания на основе результатов доказательных исследований. Такой подход имеет несомненные преимущества, поскольку позволяет объективизировать, “оценить количественно” свойства конкретного препарата, но не лишен и существенных недостатков.

Во-первых, результаты доказательных исследований получают на искусственно созданной выборке, и экстраполировать их на пациентов, которых приходится лечить врачам в реальной клинической практике, можно лишь с большими оговорками. Во-вторых, данные, полученные даже в хорошо спланированном доказательном исследовании, не являются абсолютной истиной. Дальнейшее использование препарата в рутинной клинической практике зачас-

тую вносит существенные коррективы в оценку как его эффективности, так и безопасности. В-третьих, и это, наверное, самое главное, результаты доказательных исследований подтверждают эффективность (или неэффективность) того или иного препарата для популяции пациентов в целом, а не для каждого конкретного пациента. Используя эти результаты в рутинной практике, врачи неизбежно сталкиваются с серьезным этическим противоречием. Воздействия, удлиняющие жизнь больным в популяции, конкретному пациенту могут быть не нужны или в силу побочных действий даже вредны. При этом пациент вынужден нести существенные дополнительные расходы.

Поиски выхода из сложившейся ситуации привели к пониманию необходимости “персонализации” медицины. Смысл этого подхода основан на попытках вычленения из общей популяции именно тех пациентов, которым данный метод лечения или

Контактная информация: Котельников Михаил Викторович, mkotelnikov@yandex.ru

данный препарат принесет пользу. Антикоагулянтная терапия, имеющая краеугольное значение в профилактике и лечении тромбозов, в этом случае не является исключением.

До недавнего времени вопрос о выборе антикоагулянта решался достаточно просто: в острой ситуации назначались препараты гепаринового ряда — **нефракционированный гепарин (НФГ)/низкомолекулярные гепарины (НМГ)**, а для длительного применения — **антагонисты витамина К (АВК)**. Последнее десятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке целого ряда новых антикоагулянтов, в связи с чем вопрос выбора антикоагулянтного препарата стал гораздо более сложным. Для того чтобы понять значение использования новых антикоагулянтов и определить показания к их применению, прежде всего нужно вернуться к истории создания и внедрения в клиническую практику традиционной антикоагулянтной терапии.

В 1960 г. D.W. Barritt, S.C. Jordan опубликовали результаты первого и единственного исследования, в котором сравнивалась эффективность антикоагулянтной терапии **НФГ внутривенно (в/в) + АВК** и плацебо при **венозной тромбоэмболии (ВТЭ)** [1]. У всех пациентов, получавших НФГ в/в + АВК, было достигнуто выраженное клиническое улучшение и не было летальных исходов, а в группе плацебо скончались 5 пациентов. Именно с этого момента терапия **НФГ в/в ± АВК** была признана методом лечения, позволяющим уменьшить летальность от **тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)**.

Для того чтобы отработать оптимальные схемы антикоагулянтной терапии **НФГ** и **АВК**, понадобилось еще 30 лет. Благодаря большому количеству исследований к началу 1990-х годов был определен “терапевтический” диапазон гипокоагуляции, обеспечивающий максимальное снижение риска развития как венозных, так и артериальных тромбозов при минимальном риске

кровотечений. Для гепарина оптимальный уровень гипокоагуляции соответствует величине **активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)**, в 1,5–2,5 раза превышающей нормальные значения, для **АВК (варфарин)** — величине **международного нормализованного отношения (МНО)** от 2 до 3. Внедрение этих схем антикоагулянтной терапии в клиническую практику позволило добиться блестящих результатов. При венозных тромбозах летальность от ТЭЛА снизилась в 4–6 раз, а частота развития рецидивов ВТЭ у пациентов с проксимальными тромбозами в течение 3 мес уменьшилась в 20–25 раз [2].

Доказательная база, подтверждающая эффективность монотерапии гепарином (**НФГ/НМГ**) при коронарных тромбозах, существенно скромнее, так как антикоагулянты исходно рассматривались как дополнение к терапии дезагрегантами. В метаанализе 12 рандомизированных исследований с участием 17 157 пациентов с **острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST)** сравнивали эффективность короткого курса (до 7 дней) монотерапии **НФГ/НМГ** с показателями при использовании плацебо или в отсутствие лечения. Выявлено достоверное снижение риска смерти и развития **инфаркта миокарда (ИМ)** почти наполовину, что соответствовало 29 предотвращенным событиям на 1000 пролеченных пациентов [3].

При изучении эффективности комбинированной терапии антикоагулянтами и дезагрегантами (ацетилсалициловая кислота в дозе 75–165 мг) в сравнении с монотерапией дезагрегантами у пациентов с нестабильной стенокардией также было выявлено снижение **относительного риска (ОР)** смерти и развития ИМ в группе гепарин + ацетилсалициловая кислота на 33% ($p = 0,04$) при недостоверном увеличении риска кровотечений [4].

Несмотря на столь высокую эффективность разработанных схем проведения антикоагулянтной терапии, опыт примене-

ния НФГ + АВК способствовал выявлению существенных недостатков указанной терапии. Во-первых, “терапевтический” диапазон гипокоагуляции поддерживать достаточно трудно. Соблюдение рекомендуемых схем антикоагулянтной терапии позволяло сохранять “терапевтический” диапазон гипокоагуляции при введении НФГ только 30–40% времени, а при использовании варфарина — 60% времени. Во-вторых, проведение терапии НФГ + АВК подразумевало неизбежность возникновения относительно высокого риска кровотечений (больших — 1–3% в год, малых — 5–10% в течение 3 мес). В-третьих, терапия НФГ сопряжена с риском возникновения гепарининдуцированных тромбоцитопений.

Первой альтернативной группой препаратов, созданных с целью решения указанных проблем, явились НМГ. Основным посылком к созданию этой группы препаратов послужили данные о том, что одна молекула фактора Ха инициирует образование приблизительно 1000 молекул тромбина (фактора IIa). Следовательно, преимущественная блокада фактора Ха позволит обеспечить более предсказуемый и равномерный гипокоагуляционный эффект. Соотношение анти-Ха/IIa-активности для различных гепаринов представлено ниже:

Эноксапарин	3,9 : 1
Надропарин	3,5 : 1
Далтепарин	2,2 : 1
Гепарин	1,0 : 1

Многие годы на этом посыле строилась маркетинговая политика фирм-производителей НМГ. Избирательная активность к фактору Ха преподносилась как особое преимущество того или иного НМГ. Считалось, что каждый НМГ является исключительно самостоятельным препаратом, терапевтический потенциал которого в значительной мере определяется технологией его производства. Проведение сравнительных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности примене-

ния НМГ и НФГ с целью профилактики и лечения ВТЭ началось с середины 1980-х годов [5]. Выполнено огромное количество исследований с участием более 100000 пациентов, однако в большинстве из них получены сопоставимые результаты влияния НМГ и НФГ на основные конечные точки: смертность, количество рецидивов ВТЭ, кровотечения. И только в 2004 г. результаты крупного метаанализа подтвердили наличие определенных преимуществ НМГ перед НФГ по влиянию на смертность, количество рецидивов ВТЭ и кровотечений у больных с **тромбозом глубоких вен (ТГВ)/ТЭЛА** [6]. На основании результатов этого метаанализа экспертной группой Американской коллегии торакальных врачей (АССР, 7-й пересмотр, 2004 г.) НМГ были рекомендованы как препараты первого ряда для профилактики и лечения ВТЭ [7]. Однако преимущества НМГ перед НФГ обусловлены не более высокой анти-Ха-активностью, а большей биодоступностью ввиду отсутствия способности связываться с плазменными белками и мембранами эндотелиоцитов. Результатом этой особенности НМГ является более предсказуемое и продолжительное время нахождения в “терапевтическом” диапазоне гипокоагуляции, что позволяет использовать НМГ в фиксированных дозах без лабораторного мониторинга. Определяющее значение в гипокоагуляционном эффекте НМГ имела их суммарная анти-Ха/IIa-активность, что позволило считать их единой группой препаратов с общими фармакологическими свойствами и, соответственно, с сопоставимыми эффективностью и безопасностью. С этого момента во всех американских и европейских рекомендациях по ведению пациентов с ВТЭ различные НМГ рассматриваются как примерно равнозначные по эффективности и безопасности препараты одной группы [7–9]. Определяющими факторами при выборе НМГ в большинстве случаев являются его доступность и цена.

Принципиально иным путем развивались события при изучении эффективности и безопасности НМГ в сравнении с НФГ при **остром коронарном синдроме (ОКС)**. Эксперты, создающие международные рекомендации по ведению пациентов с ОКС, продолжают придерживаться точки зрения, что НМГ являются гетерогенной группой препаратов, каждый представитель которой имеет уникальные свойства. Кроме того, выбор антикоагулянта вообще и НМГ в частности зависит от типа ОКС (с подъемом или без подъема сегмента ST) и тактики ведения (консервативная или инвазивная). Следовательно, при выборе антикоагулянтного препарата необходимо опираться на результаты доказательных исследований в конкретной клинической ситуации. Таким образом, рекомендации по выбору НМГ основываются на результатах доказательных исследований по каждому конкретному препарату и не экстраполируются на другие НМГ.

Из применяемых в России НМГ в рандомизированных клинических исследованиях проводилось сравнение эффективности и безопасности трех препаратов — эноксапарина, надропарина и далтепарина. В исследованиях FRIC и FRAX.I.S у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q эффективность и безопасность далтепарина и надропарина были сопоставимы с таковыми у НФГ [10, 11].

Проведено достаточно большое количество исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность эноксапарина и НФГ у пациентов с ОКС. Результаты этих исследований послужили поводом к дебатам в связи с тем, что некоторое преимущество в эффективности эноксапарина сопровождалось увеличением частоты развития кровотечений (ASSENT-3 PLUS, ExTRACT-TIMI 25) [12–14].

Итог подвел крупный метаанализ, включивший все исследования, посвященные сравнению эноксапарина и НФГ при ОКСбпST (n = 21 946). Основной конечной

точкой являлось количество смертей и ИМ на 30-й день наблюдения, которых оказалось несколько меньше в группе эноксапарина, чем в группе НФГ (10,1 и 11,0% соответственно; отношение шансов 0,91; 95% доверительный интервал 0,83–0,99). Достоверных различий в количестве больших кровотечений между группами не выявлено [15]. В дальнейшем метаанализе, включавшем все исследования, в которых сравнивались эноксапарин и НФГ у больных с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, были получены аналогичные результаты.

Несмотря на то что американские и европейские эксперты при создании рекомендаций по ведению пациентов с ОКС опирались на результаты одних и тех же исследований, существуют определенные различия в оценке места НМГ (эноксапарин). В американских рекомендациях (АНА/АССF, 2012) по ведению пациентов с ОКСбпST при консервативной тактике НФГ и эноксапарин признаны равнозначными препаратами с одинаковым уровнем доказательности — IA [16].

Эксперты Европейского кардиологического общества (ESC, 2011) определили уровень доказательности для эноксапарина IB, а для НФГ и всех других НМГ — IC [17]. Отсюда вытекает принципиально иной подход к выбору антикоагулянта. В качестве приоритетного препарата рассматривается эноксапарин, а НФГ и все другие НМГ рекомендовано использовать только при невозможности назначения эноксапарина.

При лечении пациентов с **ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST)** назначение антикоагулянтов рассматривается прежде всего в контексте сочетания с реперфузионной терапией. В американских рекомендациях (АНА/АССF, 2009) для пациентов, которым проводится **тромболитическая терапия** (ТЛТ), эноксапарин рассматривается как препарат первого ряда (IA) относительно НФГ (IC) при длительности терапии >48 ч в связи с более низким риском развития ге-

парининдуцированной тромбоцитопении. При проведении короткого курса антикоагулянтной терапии (≤ 48 ч) эноксапарин и НФГ расцениваются как равнозначные препараты. Аналогичный подход к выбору антикоагулянта рекомендуется и для пациентов, у которых по каким-либо причинам реперфузионная терапия не проводится. При выполнении **чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА)** рекомендуется продолжить антикоагулянтную терапию тем препаратом, который вводился до начала манипуляции [18].

В европейских рекомендациях (ESC, 2012) при проведении ТЛТ эноксапарину отдается предпочтение перед НФГ с минимальным уровнем доказательности — IIbB. При проведении ЧТКА или при невозможности проведения реваскуляризации эноксапарин и НФГ рассматриваются как равнозначные препараты [19].

Идея создания новых антикоагулянтов — прямых ингибиторов тромбина (фактора IIa) и селективных ингибиторов фактора Ха — возникла задолго до 2004 г., когда было сделано заключение о том, что гипокоагуляционный эффект НФГ/НМГ определяется их суммарной антиактивностью к факторам IIa и Ха, а их большая или меньшая активность к фактору Ха не имеет принципиального значения для суммарного антикоагуляционного эффекта, по крайней мере при венозных тромбозах.

Теоретической основой для создания прямых ингибиторов фактора IIa послужили данные о том, что тромбин является ключевым фактором гемостаза, обеспечивающим поддержание равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Предполагалось, что прямые ингибиторы тромбина за счет их способности блокировать как свободный, так и связанный с фибрином тромбин обеспечат низкие концентрации тромбина в крови, обладающие антикоагулянтным эффектом, и смогут блокировать процессы тромбообразования. Существенное значе-

ние имело также открытие тромбиновых рецепторов на тромбоцитах (PAR1 и PAR4), которое послужило основанием для надежды, что прямые ингибиторы тромбина будут обладать более выраженными дезагрегационными свойствами по сравнению с НФГ, не говоря уже о НМГ и селективных ингибиторах фактора Ха.

Теоретической базой для создания селективных ингибиторов фактора Ха явились данные о том, что препараты этой группы позволяют избежать полной нейтрализации тромбина в плазме крови, сохранить его минимальные следовые концентрации и, таким образом, обеспечить стабильное состояние гемостаза и минимальный риск кровотечения. Всё это позволяло предполагать, что селективные ингибиторы фактора Ха смогут обеспечить еще более прогнозируемую и равномерную гипокоагуляцию по сравнению с НМГ.

Принципиальной также являлась задача создания таблетированной формы антикоагулянтных препаратов. Такая лекарственная форма смогла бы послужить альтернативой АВК — препаратам, которым уже более 50 лет нет замены в клинической практике и применение которых вызывает у врачей большие сложности, связанные с поддержанием “терапевтического” диапазона МНО.

Схема действия селективных ингибиторов фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина на коагуляционный каскад представлена на рис. 1.

Ниже приведены результаты основных рандомизированных исследований III фазы, позволяющие составить общее представление об эффективности и безопасности новых антикоагулянтов по сравнению с традиционной антикоагулянтной терапией в различных клинических ситуациях. Сравнение проводится с учетом анализа влияния различных антикоагулянтов на основные конечные точки по оценке эффективности и безопасности.

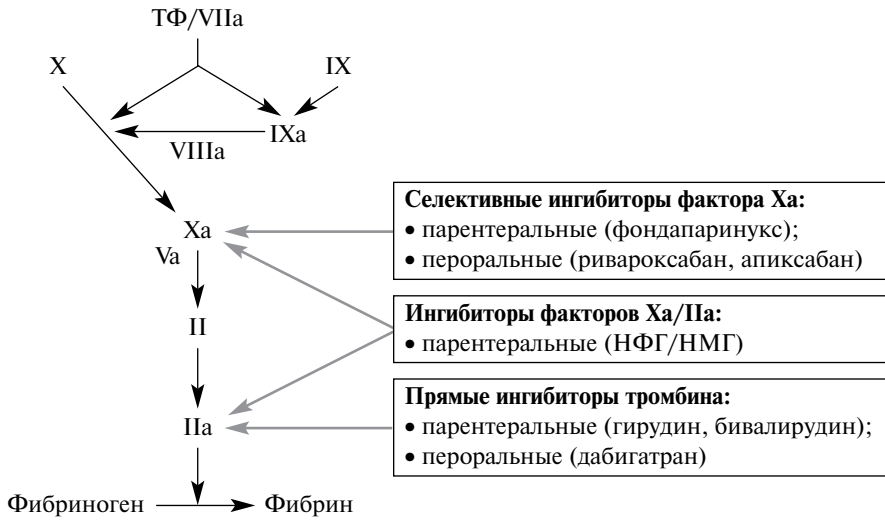


Рис. 1. Схема действия селективных ингибиторов фактора Ха, прямых ингибиторов тромбина и традиционных антикоагулянтов (ингибиторов факторов Ха/Па). ТФ – тканевый фактор.

Первый из новых антикоагулянтов – селективный ингибитор фактора Ха фондапаринукс – применяется в клинической практике с начала 2000-х годов. Проведены исследования III фазы, в которых фондапаринукс сравнивали с НМГ в различных клинических ситуациях: у больных ОКСбпСТ, ИМспСТ, при лечении и вторичной профилактике ВТЭ, при профилактике ВТЭ у хирургических пациентов. Абсолютная частота развития конечных точек представлена на рис. 2.

По результатам проведенных исследований фондапаринукс оказался более эффективным, чем традиционная антикоагулянтная терапия, у пациентов с ИМспСТ (это преимущество не распространялось на подгруппу, в которой проводилась ЧТКА) и у хирургических пациентов при профилактике ВТЭ. По безопасности фондапаринукс имел преимущество у пациентов с ОКСбпСТ независимо от тактики ведения, но уступал традиционной антикоагулянтной терапии при профилактике ВТЭ у хирургических пациентов.

Анализ результатов исследования OASIS-5 свидетельствует о сопоставимой с

таковой у эноксапарина эффективности фондапаринукса при большей безопасности независимо от выбранной тактики ведения пациентов с ОКСбпСТ. Учитывая, что соотношение эффективность/безопасность у фондапаринукса оказалось достоверно лучше, чем у эноксапарина (8,2 и 10,4% соответственно; ОР 0,78; $p = 0,004$), было сделано заключение о преимуществе фондапаринукса перед эноксапарином при лечении пациентов с ОКСбпСТ [20].

Следует отметить, что при использовании фондапаринукса зарегистрировано достоверно более частое развитие катетеризационных тромбозов, чем при использовании эноксапарина (0,9 и 0,4% соответственно; ОР 3,59; $p = 0,001$). Причины такой особенности действия фондапаринукса пока не получили четких объяснений.

Преимущества фондапаринукса перед эноксапарином в плане безопасности также не имеют убедительных теоретических обоснований и не подтверждены ни при одной из других клинических ситуаций: при лечении ИМспСТ, лечении и вторичной профилактике ВТЭ, профилактике ВТЭ у хирургических пациентов.

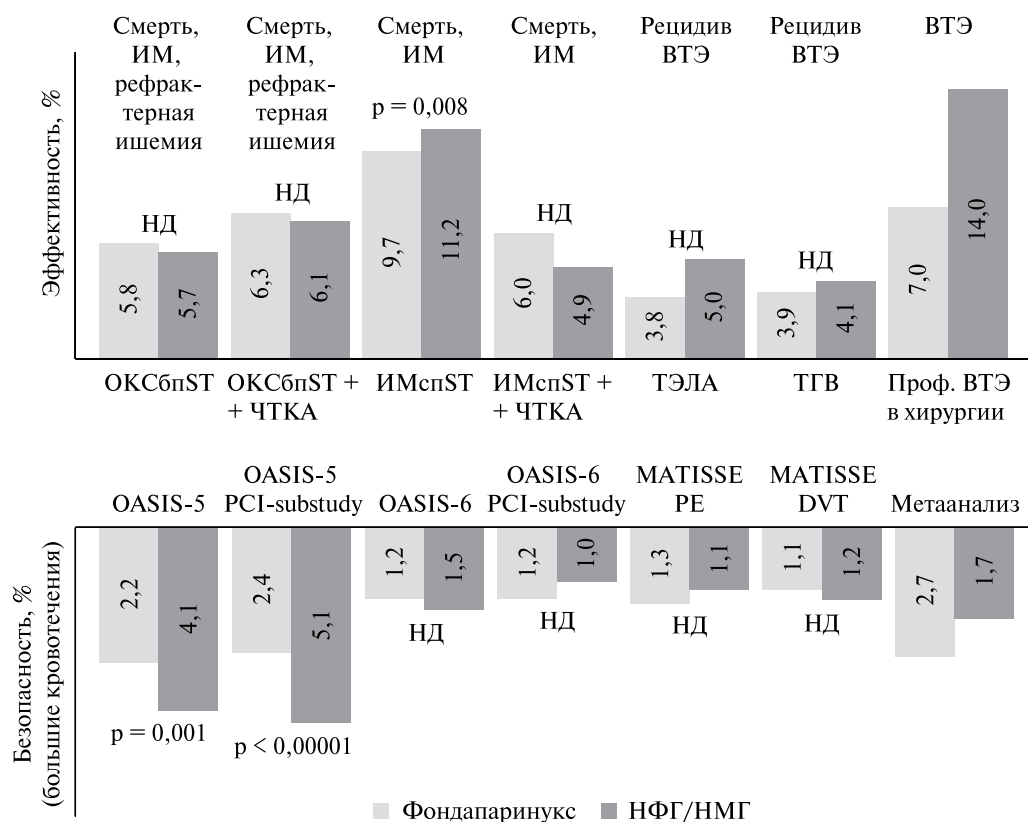


Рис. 2. Сравнение эффективности и безопасности фондапаринукса с НФГ/НМГ в различных клинических ситуациях. Здесь и на рис. 3, 4: НД – различия недостоверны; Проф. – профилактика.

Место фондапаринукса в различных международных рекомендациях по ведению больных с ОКСбпST неоднозначно. Эксперты Европейского кардиологического общества (ESC, 2011) определили фондапаринукс как препарат первого ряда с уровнем доказательности IA, эноксапарин – как препарат второго ряда с уровнем доказательности IIB, а НФГ и другие НМГ – как препараты с наименьшим уровнем доказательности (IC), которые следует применять в случае отсутствия фондапаринукса и эноксапарина. При инвазивной тактике ведения пациента перед началом терапии фондапаринуксом рекомендуется болюсное введение НФГ (уровень доказательности IB) [17].

В американских рекомендациях (АНА/ACCF, 2012) при консервативной тактике ведения больных с ОКСбпST препаратами первого ряда являются НФГ и эноксапарин с одинаковым максимальным уровнем доказательности – IA. Фондапаринуксу отводится место препарата второго ряда с уровнем доказательности IB [16].

При ИМспST (исследование OASIS-6) фондапаринукс показал большую эффективность по сравнению с показателем в контрольной группе при одинаковой безопасности. Исключение составили пациенты, которым была проведена ЧТКА. Достоверной разницы в количестве смертей и рецидивов ИМ у этой категории пациентов не выявлено. Соотношение показате-

лей эффективность/безопасность оказалось достоверно лучше в группе пациентов, получавших фондапаринукс, чем в контрольной группе (10,0 и 11,6% соответственно; ОР 0,86; $p = 0,005$). Однако назначение фондапаринукса, так же как в исследовании OASIS-5, привело к достоверному увеличению числа случаев катетеризационных тромбозов (22 случая в группе фондапаринукса и 0 случаев в группе плацебо, $p < 0,001$) [21, 22].

В адрес исследования OASIS-6 прозвучало достаточно много критики. В частности, отмечался крайне сложный дизайн исследования, неоднородность контрольной группы, включавшей пациентов, как получавших НФГ, так и не получавших антикоагулянтную терапию. Преимущества в эффективности фондапаринукса были доказаны только за счет включения в контрольную группу пациентов, которым не проводилась антикоагулянтная терапия. При сравнении группы фондапаринукса с подгруппой НФГ каких-либо различий в эффективности не выявлено (8,3 и 8,7% соответственно; ОР 0,96).

Несмотря на высказанную критику по поводу результатов исследования OASIS-6, в международных рекомендациях по ведению пациентов с ИМспСТ фондапаринуксу во многих клинических ситуациях отводится основное место.

В европейских рекомендациях (ESC, 2012) по ведению пациентов с ИМспСТ при невозможности проведения реперфузионной терапии фондапаринукс рекомендован как препарат первого ряда относительно эноксапарина и НФГ с уровнем доказательности IB. При проведении ТЛТ (стрептокиназа) допускается применение фондапаринукса как препарата третьего ряда после эноксапарина и НФГ с уровнем доказательности IIaB. При проведении ЧТКА применение фондапаринукса не рекомендовано (IIIb) [19].

В американских рекомендациях (AHA/ACCF, 2009) по ведению пациентов с

ИМспСТ при проведении ТЛТ фондапаринукс (IB) и эноксапарин (IA) рассматриваются как препараты выбора при длительности терапии >48 ч. При проведении короткого курса антикоагулянтной терапии (<48 ч) фондапаринукс (IB), эноксапарин (IA) и НФГ (IC) считаются равнозначными препаратами. Аналогичный подход к выбору фондапаринукса/эноксапарина/НФГ рекомендуется для пациентов, у которых по каким-либо причинам реперфузионная терапия не проводится. При выполнении ЧТКА из-за риска развития катетеризационных тромбозов использование фондапаринукса в качестве монотерапии не рекомендуется (IIIc). В случаях, когда терапия фондапаринуксом была начата до решения вопроса о проведении ЧТКА, рекомендуется продолжить терапию фондапаринуксом с добавлением какого-либо антикоагулянта с анти-IIa-активностью перед проведением ЧТКА (IIaC) [18].

Результаты сравнения фондапаринукса с НМГ/НФГ в лечении и вторичной профилактики ВТЭ свидетельствуют об отсутствии клинически значимых преимуществ фондапаринукса по влиянию на основную конечную точку по оценке эффективности (рецидивы ВТЭ) или безопасности (большие кровотечения). В исследовании MATISSE PE у пациентов с ТЭЛА фондапаринукс не имел преимуществ перед стандартной терапией НФГ в/в [23]. Аналогичные данные получены в исследовании MATISSE DVT у пациентов с ТГВ нижних конечностей при сравнении фондапаринукса с эноксапарином [24].

В европейских рекомендациях по ведению пациентов с ТЭЛА (ESC, 2008) фондапаринукс и НМГ рассматриваются как равнозначные препараты для начальной терапии ВТЭ. Для пациентов с высоким риском развития кровотечения или значительным снижением функции почек, а также для пациентов с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой препаратом первого ряда является НФГ [9].

В американских рекомендациях (ACCP, 9-й пересмотр, 2012 г.) по ведению пациентов с ВТЭ (ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА) в большинстве клинических ситуаций фондапаринукс и НМГ признаны равнозначными антикоагулянтами, обладающими преимуществами перед НФГ для в/в введения (ИС) или для подкожного введения (ПВ). Определяющими в выборе между фондапаринуксом и НМГ являются такие критерии, как стоимость препарата, его доступность, опыт применения. У пациентов со значительным снижением функции почек или высоким риском кровотечения эксперты рекомендуют воздержаться от назначения НМГ или фондапаринукса в пользу НФГ [25].

Изучению эффективности и безопасности фондапаринукса в сравнении с эноксапарином при профилактике ВТЭ у хирургических пациентов, подвергшихся большим ортопедическим операциям, посвящено 4 исследования. В исследованиях Ephesus, Penthifra и Pentamaks эноксапарин применялся в дозе 40 мг 1 раз в сутки, в исследовании Pentathlon — в дозе 30 мг 2 раза в сутки (режим тромбопрофилактики, принятый в североамериканских клиниках) [26–29]. Результаты сравнения фондапаринукса с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в сутки свидетельствуют о более высокой эффективности профилактики ВТЭ фондапаринуксом. Однако это преимущество было достигнуто за счет сокращения частоты развития бессимптомных ТГВ нижних конечностей, верифицированных при проведении флебографии. Частота развития симптоматических ВТЭ в обеих группах достоверно не различалась. При сравнении фондапаринукса с эноксапарином в дозе 30 мг 2 раза в сутки достоверных преимуществ фондапаринукса по эффективности не установлено. Такой результат можно объяснить применением более эффективного режима профилактики тромбозов эноксапарином. По безопасности применения фондапаринукс уступал эноксапа-

рину: большие кровотечения при его использовании развивались существенно чаще. Согласно данным метаанализа 4 исследований, у пациентов, получавших фондапаринукс, наблюдалось снижение частоты развития первичных конечных точек на 7% при увеличении риска кровотечений на 1% [30].

В американских рекомендациях (ACCP, 9-й пересмотр, 2012 г.) по профилактике ВТЭ у ортопедических пациентов фондапаринукс, НМГ и НФГ признаны препаратами выбора (IV), причем предпочтение рекомендовано отдавать НМГ (ИС/ПВ). При профилактике тромбозов у терапевтических пациентов с повышенным риском развития венозных тромбоэмболий НФГ, НМГ и фондапаринукс в большинстве клинических ситуаций признаны взаимозаменяемыми препаратами (IV) [31].

Безусловным достоинством фондапаринукса является то, что он практически не вызывает тромбоцитопений, индуцируемых гепарином, и, следовательно, не требует контроля количества тромбоцитов. Назначение фондапаринукса пациентам с высоким риском кровотечения не является оптимальным в связи с длительным периодом полувыведения (17–21 ч) и отсутствием антидота.

Ривароксабан — первый селективный ингибитор фактора Ха для перорального приема. С его внедрением в клиническую практику связывали надежды на появление альтернативы АВК. Проведены исследования III фазы, в которых сравнивали применение ривароксабана с традиционной антикоагулянтной терапией (НМГ/НФГ + варфарин) в таких клинических ситуациях, как ОКС, профилактика системных эмболий у пациентов с **мерцательной аритмией** (МА), лечение и вторичная профилактика ВТЭ, профилактика ВТЭ у хирургических и терапевтических пациентов. Абсолютная частота развития конечных точек в этих исследованиях представлена на рис. 3.

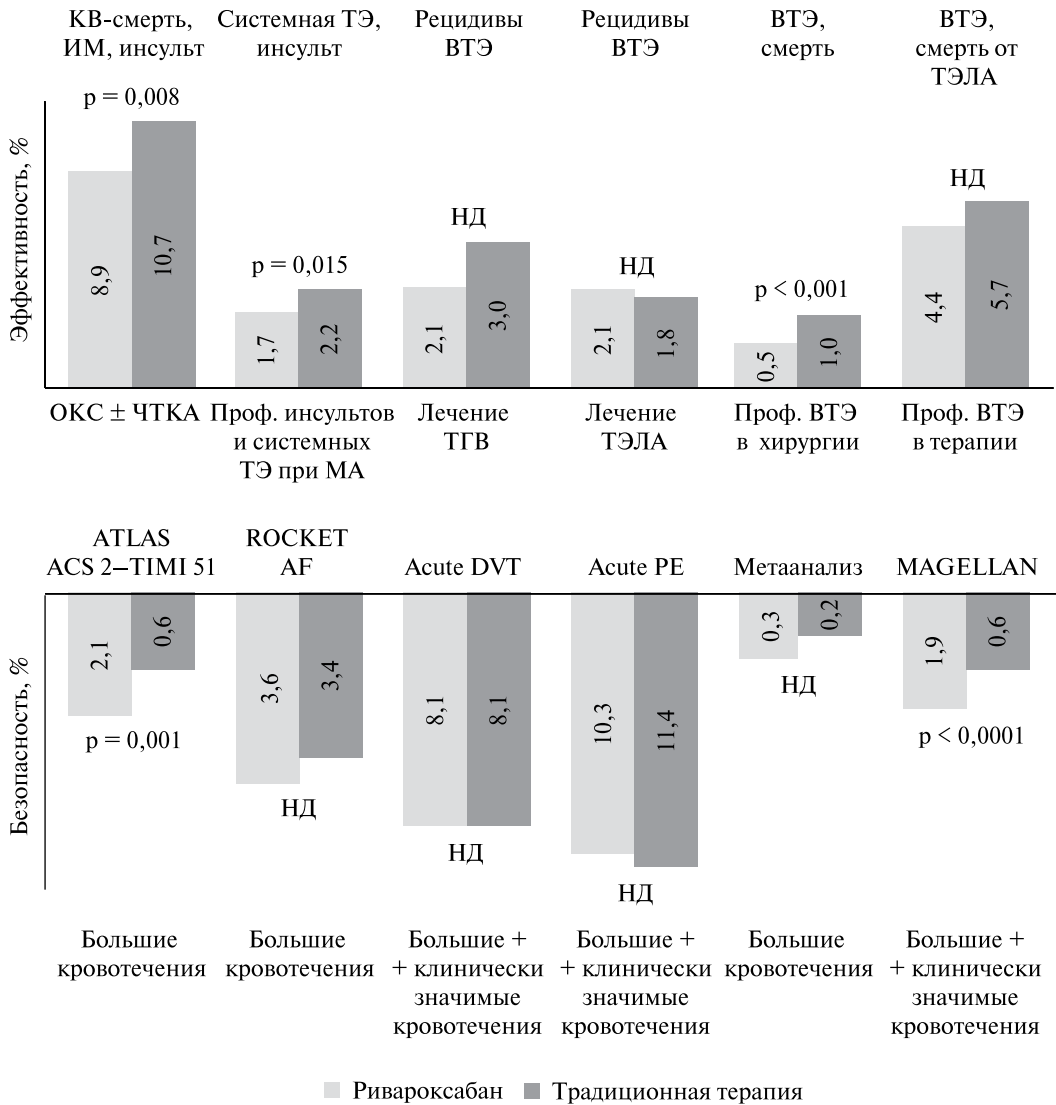


Рис. 3. Сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и традиционной антикоагулянтной терапии в различных клинических ситуациях. КВ-смерть – кардиоваскулярная смерть. Здесь и на рис. 4: ТЭ – тромбоэмболия.

Как следует из рис. 3, ривароксабан имел преимущество по эффективности перед традиционной антикоагулянтной терапией в трех клинических ситуациях: при лечении ОКС, в профилактике инсультов и системных эмболий, в профилактике ВТЭ у хирургических пациентов при больших ортопедических операциях, – но уступал в

безопасности при ОКС и профилактике ВТЭ у терапевтических пациентов.

У пациентов с ОКС (исследование ATLAS ACS 2–TIMI 51) изучали эффективность и безопасность ривароксабана при его добавлении к базисной дезагрегантной терапии в сравнении с плацебо. В исследование были включены три группы пациен-

тов: 1-я группа получала ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, 2-я группа — ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, 3-я группа — плацебо. Авторы не посчитали целесообразным выделять группы пациентов в зависимости от наличия у них ОКСбпСТ или ИМспСТ и стратегии ведения [32]. Ривароксабан достоверно снижал частоту возникновения первичной конечной точки на 2,8%, но увеличивал риск больших кровотечений на 1,5%. При сравнении двух доз препарата выявлена практически одинаковая их эффективность. Количество больших кровотечений у пациентов, получавших низкую дозу ривароксабана — 2,5 мг, было несколько меньшим, чем у пациентов, получавших 5 мг (1,8 и 2,4% соответственно; $p = 0,12$).

Следует отметить, что цели исследования не совсем понятны. То, что назначение антикоагулянтной терапии дополнительно к дезагрегантным препаратам приводит к уменьшению кардиоваскулярных осложнений и к увеличению частоты развития больших кровотечений по сравнению с показателями при использовании плацебо, было хорошо известно и без проведения исследования ATLAS ACS 2—TIMI 51. Однако вопрос о том, насколько длительная трехкомпонентная антитромботическая терапия, включающая ривароксабан + ацетилсалициловая кислота + плавикс, является адекватной альтернативой стратегии двойной дезагрегантной терапии с использованием новых дезагрегантов (prasugrela или ticagrelora) или трехкомпонентной терапии, включающей варфарин + ацетилсалициловая кислота + плавикс, остался открытым.

Результаты исследования явились достаточным основанием для того, чтобы в январе 2012 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) и Комитет по медицинским продуктам, предназначенным для человека (CHMP), одобрили применение ривароксабана как препарата, спо-

собного в комбинации со стандартной дезагрегантной терапией уменьшать риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ОКС.

Однако уже в мае 2012 г. были получены дополнительные данные по исследованию ATLAS ACS 2—TIMI 51, поставившие под сомнение заключение об эффективности и безопасности препарата. Оказалось, что в окончательный анализ результатов исследования не были включены 1294 пациента, досрочно закончившие исследование (около 12% от всех участников). Причины выбывания из исследования для большинства этих пациентов остались неизвестны. В результате в FDA проголосовали против применения ривароксабана в целях профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших ОКС [33].

Сравнению эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина при профилактике ишемических инсультов и системных эмболий у пациентов с МА без поражения клапанного аппарата сердца было посвящено исследование ROCKET AF [34]. Согласно полученным данным, назначение ривароксабана способствовало достоверному снижению частоты развития системных эмболий и ишемических инсультов, но всего на 0,5% по сравнению с показателем группы варфарина. Безопасность применения обоих препаратов не различалась.

Такие результаты позволили FDA и Европейскому агентству по лекарственным средствам (EMA) признать ривароксабан равноправной заменой варфарина и одобрить его применение для профилактики эмболических инсультов и системных эмболий у пациентов без поражения клапанного аппарата.

Однако в октябре 2012 г. на ежегодной конференции АССР были доложены результаты нового анализа исследования ROCKET AF, посвященного изучению частоты развития желудочно-кишечных кровотечений при назначении ривароксабана в сравнении с варфарином [35]. Результаты

анализа принципиально отличались от уже опубликованных и приведенных выше. Согласно новым данным, у пациентов с МА без поражения клапанного аппарата проведение антикоагулянтной терапии сопряжено с повышенным риском развития желудочно-кишечных кровотечений при назначении ривароксабана по сравнению с таковым при использовании варфарина. Частота развития больших кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан, составила 2% в год, у пациентов, получавших варфарин, — 1,24% (ОР 1,61; 95% доверительный интервал 1,30–1,99). Таким образом, вопрос о реальной безопасности применения ривароксабана при профилактике эмболических инсультов и системных эмболий у пациентов без поражения клапанного аппарата остается неясным.

Эффективность и безопасность монотерапии ривароксабаном при лечении и вторичной профилактике ВТЭ изучались в исследованиях Acute DVT и Acute PE [36]. В исследовании Acute DVT участвовали пациенты с острым симптоматическим ТГВ нижних конечностей, а в исследовании Acute PE — с симптоматической ТЭЛА. Препаратом сравнения в обоих случаях был выбран эноксапарин в стандартной лечебной дозе с последующей терапией варфарином. Результаты обоих исследований свидетельствуют об одинаковой эффективности и безопасности терапии ривароксабаном и традиционной антикоагулянтной терапии. Полученные данные послужили основанием к одобрению ривароксабана FDA для лечения и вторичной профилактики ВТЭ, включая амбулаторный этап.

Ривароксабан включен в американские рекомендации (ACCP, 9-й пересмотр, 2012 г.) по лечению и вторичной профилактике ВТЭ как препарат второго ряда для длительной вторичной профилактики ВТЭ [25]. Для пациентов с ВТЭ без раковых заболеваний препаратом первого ряда для длительной антикоагулянтной терапии

является варфарин, препаратом второго ряда — НМГ. При невозможности назначения варфарина или НМГ рекомендовано применение новых антикоагулянтов — ривароксабана, дабигатрана (ПС). У больных с ВТЭ и злокачественными новообразованиями препаратами первого ряда для длительной антикоагулянтной терапии признаны НМГ, препаратом второго ряда — варфарин. Ривароксабан и дабигатран оценены как препараты третьего ряда (ПВ). Однако при выборе препарата для длительной антикоагулянтной терапии следует учитывать переносимость ежедневных подкожных инъекций, возможность лабораторного мониторинга в амбулаторных условиях, стоимость препарата. Для начальной антикоагулянтной терапии рекомендуются парентеральные препараты.

Ривароксабан также одобрен СНМР для лечения и вторичной профилактики ВТЭ, включая амбулаторный этап. Однако СНМР рекомендовал добавить новые противопоказания к назначению ривароксабана, обеспечивающие большую безопасность его применения.

Эффективность и безопасность ривароксабана при профилактике ВТЭ у хирургических пациентов, перенесших протезирование коленного или тазобедренного сустава, изучались в 4 исследованиях III фазы — RECORD 1–4 [37–40]. Препаратом сравнения был выбран эноксапарин, который применялся в исследованиях RECORD 1–3 в дозе 40 мг 1 раз в сутки, в исследовании RECORD 4 — в дозе 30 мг 2 раза в сутки. Во всех четырех исследованиях ривароксабан достоверно лучше, чем эноксапарин, профилактировал развитие ВТЭ при отсутствии достоверных различий в количестве кровотечений. Полученные данные подтвердил и метаанализ, проведенный по результатам всех четырех исследований [41]. Это позволило FDA и ЕМА одобрить применение ривароксабана как средства профилактики развития ВТЭ у пациентов, перенесших ортопедические

операции. В американских рекомендациях (АССР, 9-й пересмотр, 2012 г.) по профилактике ВТЭ у пациентов, перенесших протезирование коленного или тазобедренного сустава, ривароксабан включен как препарат выбора, однако предпочтение рекомендовано отдавать НМГ или АВК (ПС/ПВ) [31].

Вместе с тем при изучении эффективности и безопасности ривароксабана при профилактике ТГВ у терапевтических пациентов были получены принципиально другие результаты. В исследование MAGELLAN были включены пациенты, госпитализированные по поводу острых терапевтических заболеваний: респираторных и иных инфекций, рака, инсультов, сердечной недостаточности, ревматических болезней [42]. В качестве препарата сравнения использовался эноксапарин в дозе 40 мг/сут. Результаты исследования свидетельствуют о том, что профилактика ВТЭ ривароксабаном значимо не отличалась по эффективности от профилактики эноксапарином, но приводила к достоверному увеличению количества кровотечений. Большие кровотечения у пациентов, получавших ривароксабан, развивались достоверно чаще.

Безусловными достоинствами ривароксабана являются возможность перорального приема, отсутствие взаимодействия с продуктами питания и минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами, отсутствие способности вызывать гепарининдуцированную тромбоцитопению. Однако не следует забывать о существенно более высокой цене ривароксабана по сравнению с традиционными антикоагулянтными препаратами.

Не меньший интерес представляет появление на российском фармацевтическом рынке пероральной формы первого прямого ингибитора тромбина — дабигатрана. Проведены исследования III фазы, в которых дабигатран сравнивался с традиционной антикоагулянтной терапией (НМГ/НФГ ± варфарин) в таких клиниче-

ских ситуациях, как профилактика инсультов и системных эмболий у пациентов с МА, лечение и профилактика ВТЭ у хирургических пациентов. Результаты этих исследований представлены на рис. 4.

Дабигатран имел преимущество в эффективности перед традиционной антикоагулянтной терапией при профилактике инсультов и системных эмболий только в дозе 150 мг, а преимущество в безопасности — в дозе 110 мг. При лечении и вторичной профилактике ВТЭ, а также при профилактике ВТЭ у хирургических пациентов, перенесших большие ортопедические операции, каких-либо преимуществ в эффективности и безопасности дабигатрана по сравнению с традиционной антикоагулянтной терапией не выявлено.

Эффективность и безопасность дабигатрана в двух дозировках (110 и 150 мг 2 раза в сутки) и варфарина при профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с МА без поражения клапанного аппарата сердца сравнивали в исследовании RE-LY [43]. Был сделан вывод, что дабигатран в дозе 110 мг имеет сопоставимую с таковой у варфарина эффективность и несколько лучшую безопасность, а в более высокой дозе (150 мг) способствует достоверному уменьшению частоты возникновения инсультов и системных эмболий, но по безопасности сопоставим с варфарином.

Полученные данные явились достаточным основанием для того, чтобы FDA и ЕМА одобрили дабигатран для профилактики инсультов и системных эмболий. Причем FDA рекомендовало использование дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки как наиболее эффективный режим дозирования с позиций профилактики ишемических инсультов и эмболий, а ЕМА — в дозе 110 или 150 мг 2 раза в сутки [44].

Однако после начала применения дабигатрана в рутинной клинической практике только за первые 3 мес 2011 г. было зарегистрировано 932 серьезных побочных эффекта, включая 120 смертей и 543 случая,

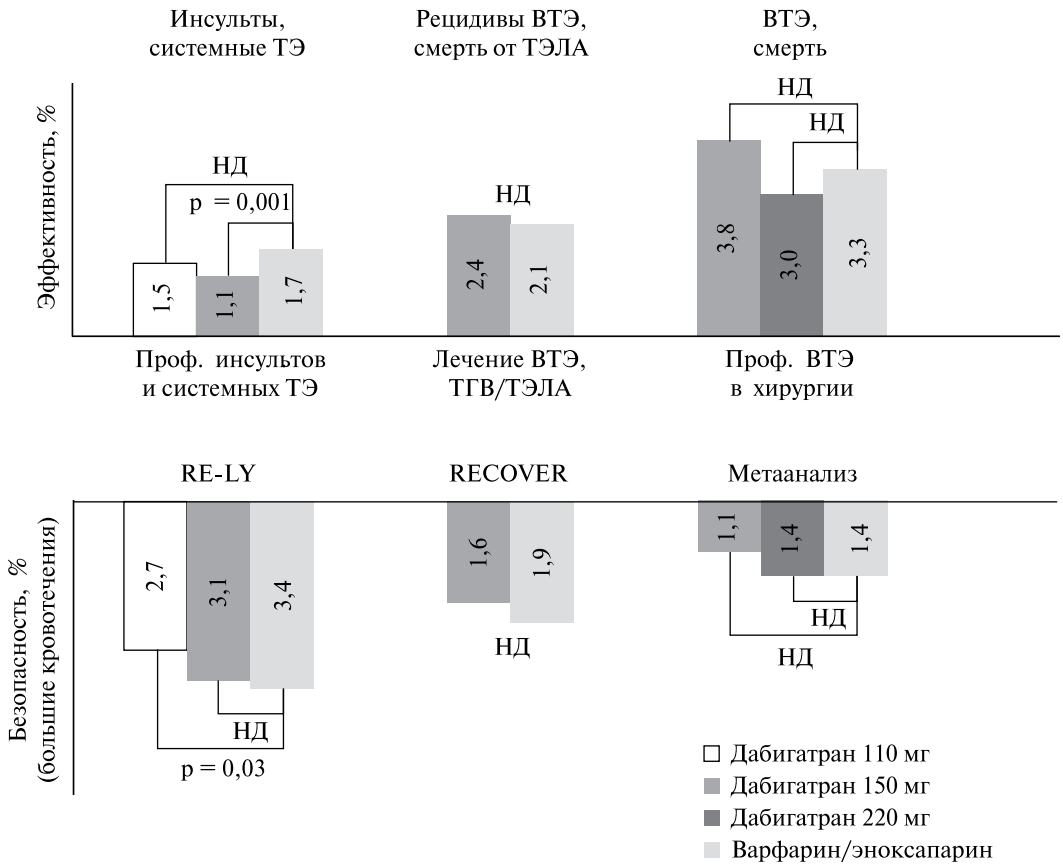


Рис. 4. Сравнение эффективности и безопасности дабигатрана с традиционной антикоагулянтной терапией в различных клинических ситуациях.

требующих госпитализации. Количество зарегистрированных геморрагических осложнений при применении дабигатрана было почти в 3 раза больше, чем при применении варфарина: 505 и 176 случаев соответственно [45]. В результате в ноябре 2011 г. FDA рекомендовало внести в инструкции по применению дабигатрана изменения, обеспечивающие его большую безопасность. У всех пациентов перед назначением дабигатрана рекомендовано определять почечный клиренс и при его снижении до 30–50 мл/мин использовать более низкие дозы препарата (75 мг 2 раза в сутки). Такие же дозы рекомендуются пациентам старше 75 лет.

С целью получения окончательного ответа на вопрос о месте дабигатрана в профилактике тромботических осложнений у пациентов с МА производитель препарата компания Boehringer Ingelheim объявила об открытии нового регистра GLORIA-AF. Целью регистра является сравнение эффективности и безопасности антикоагулянтов, применяемых в рутинной практике, в том числе варфарина, ривароксана и дабигатрана. В регистр планируется включить 56 000 пациентов с МА из 50 стран мира и наблюдать за ними до 2020 г.

Эффективность и безопасность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки при лечении и вторичной профилактике ВТЭ (про-

ксимальный ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА) были изучены в исследовании III фазы RECOVER [46]. Препаратом сравнения являлся варфарин. Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина не имеют существенных различий.

Дабигатран, так же как и ривароксабан, включен в американские рекомендации (ACCP, 9-й пересмотр, 2012 г.) по лечению и вторичной профилактике ВТЭ как препарат второго ряда для проведения длительной вторичной профилактики ВТЭ. Причем место дабигатрана при выборе антикоагулянта практически такое же, как и у ривароксабана [25].

Эффективность и безопасность дабигатрана при профилактике ВТЭ изучали в трех исследованиях III фазы с участием хирургических пациентов, перенесших большие ортопедические операции: RE-NOVATE, RE-MODEL и RE-MOBILIZE [47–49]. Во всех трех исследованиях дабигатран применялся в дозах 150 и 220 мг/сут. Препаратом сравнения был выбран эноксапарин: в исследованиях RE-NOVATE и RE-MODEL — в дозе 40 мг/сут, в исследовании RE-MOBILIZE — в дозе 30 мг 2 раза в сутки. При сравнении дабигатрана с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в сутки были получены сопоставимые результаты по эффективности и безопасности независимо от дозы дабигатрана, а при использовании более высокой профилактической дозы эноксапарина дабигатран уступал эноксапарину. Частота основной конечной точки по оценке эффективности была достоверно выше в группе дабигатрана. По безопасности применения достоверных различий не выявлено. Согласно данным метаанализа результатов всех трех исследований, дабигатран и эноксапарин сопоставимы по эффективности и безопасности при использовании в целях профилактики ВТЭ у ортопедических пациентов [50].

В 2009 г. дабигатран был одобрен ЕМА для профилактики ВТЭ у ортопедических пациентов. Однако FDA с учетом результатов исследования RE-MOBILIZE не считало возможным применение препарата в рутинной клинической практике без дополнительных исследований, уточняющих эффективность дабигатрана. С этой целью было проведено еще одно исследование — RE-NOVATE-II, в котором сравнивали дабигатран в дозе 220 мг/сут с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз в сутки [51]. Основные конечные точки по оценке эффективности и безопасности были те же, что и в трех предыдущих исследованиях. Было установлено, что дабигатран по эффективности и безопасности достоверно не отличается от эноксапарина.

В международных рекомендациях (ACCP, 9-й пересмотр, 2012 г.) по профилактике ВТЭ у ортопедических больных НФГ, НМГ, фондапаринукс, дабигатран, ривароксабан (для всех уровень доказательности IB) являются препаратами выбора, причем предпочтение рекомендовано отдавать НМГ или АВК (IIС/IIВ) [31].

Исследования III фазы, в которых изучалась бы эффективность дабигатрана при лечении ОКС, на сегодняшний день отсутствуют. В январе 2012 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа, включавшего 7 исследований с участием 30 000 пациентов, которым назначали дабигатран с целью профилактики ВТЭ или инсультов и системных эмболий [52]. Результаты метаанализа свидетельствуют о достоверном увеличении частоты развития ИМ у пациентов, получавших дабигатран (1,19%), по сравнению с показателями контрольной группы (0,79%).

Достоинствами дабигатрана, как и ривароксабана, являются возможность его перорального приема, отсутствие взаимодействий с продуктами питания, минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами и отсутствие способности вызывать тромбоцитопению. Однако цена

дабигатрана, как и других новых антикоагулянтов, существенно выше, чем традиционных препаратов.

Обсуждая вопрос о месте новых антикоагулянтов, следует отметить, что оценка их эффективности и безопасности проводится на основании анализа результатов исследований того или иного препарата в конкретной клинической ситуации. Такой подход, безусловно, оправдан, так как патогенез тромбообразования при различных состояниях имеет существенные различия. Тем не менее сопоставление эффективности и безопасности одного и того же антикоагулянта в различных клинических ситуациях может дать дополнительную полезную информацию, а также вызвать целый ряд вопросов.

Например, насколько корректно заключение о более высокой эффективности фондапаринукса у пациентов с ИМспST (OASIS-6) в сравнении с контрольной группой, получавшей НФГ или плацебо, при условии, что у пациентов с ОКСбпST (OASIS-5) фондапаринукс имел одинаковую эффективность с эноксапарином?

Можно ли говорить о большей безопасности фондапаринукса при ОКСбпST (OASIS-5), если у пациентов с ИМспST (OASIS-6) и ВТЭ (MATISSE DVT и MATISSE PE) безопасность фондапаринукса оказалась сопоставимой с таковой эноксапарина?

Трудно объяснить, почему преимущество в эффективности ривароксабана по сравнению с эноксапарином при профилактике ВТЭ у хирургических пациентов (RECORD 1–4) не было выявлено при лечении ВТЭ (Acute DVT и Acute PE).

Вызывает вопрос и степень безопасности применения ривароксабана в сравнении с традиционной антикоагулянтной терапией. Почему при профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с МА (ROCKET AF), лечении и вторичной профилактике ВТЭ (Acute DVT и Acute PE) и профилактике ВТЭ у хирургических паци-

ентов (RECORD 1–4) безопасность применения ривароксабана оказалась сопоставимой с таковой традиционной антикоагулянтной терапией, а при ОКС (ATLAS ACS 2–TIMI 51) и профилактике ВТЭ у терапевтических пациентов (MAGELLAN) применение ривароксабана привело к увеличению риска кровотечений?

Непонятно, почему дабигатран — прямой ингибитор тромбина, теоретически обладающий более выраженными дезагрегирующими свойствами по сравнению с ингибиторами фактора Ха, приводил к увеличению частоты развития ИМ [52]?

Складывается впечатление, что необходимые дозы дабигатрана пока не до конца определены. Непонятно, почему при лечении ВТЭ (RECOVER) дабигатран применялся в дозе 150 мг, более низкой, чем при профилактике ВТЭ у хирургических пациентов — 150 и 220 мг (RE-NOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE).

Возникает закономерный вопрос: чем могут быть обусловлены различия в эффективности и безопасности одного и того же антикоагулянта при разных клинических состояниях? Особенности патогенеза тромбообразования, различиями в дизайне исследований, в популяции пациентов или чем-то еще?

Для ответа на этот вопрос следует вспомнить, что для определения оптимального “терапевтического” диапазона гипокоагуляции НФГ и АВК понадобилось проведение огромного количества исследований с участием сотен тысяч пациентов. Результаты этих исследований позволили установить “идеальную медиану гипокоагуляции”, которую легко определить в рутинной клинической практике. Для всех новых антикоагулянтов отсутствуют лабораторные маркеры, позволяющие оценить уровень гипокоагуляции в рутинной клинической практике, а дозы, применяемые в исследованиях, создают гипокоагуляцию, “медиана” которой может отличаться от “идеальной”. Эти отклонения, как в сторо-

ну гипокоагуляции, так и в сторону гиперкоагуляции, при сохранении “терапевтического” диапазона могут приводить к статистически значимым результатам исследования, свидетельствующим о большей или меньшей эффективности и безопасности исследуемого антикоагулянта.

Остается неясным еще один принципиальный вопрос: имеет ли клиническое значение уровень блокады коагуляционного каскада (факторов Па и/или Ха) или определяющим является суммарный гипокоагуляционный эффект? Эксперты АССР (2004 г.) при обсуждении вопроса о клиническом значении соотношения Ха/Па-активности различных НМГ уже высказывали мнение о том, что определяющим является суммарный гипокоагуляционный эффект. Тем не менее окончательного суждения по этому вопросу до сих пор не существует. Очевидно, что все новые антикоагулянты, независимо от того, на каком уровне они блокируют коагуляционный каскад, “обречены” работать в одном и том же “терапевтическом” диапазоне гипокоагуляции.

А пока многие специалисты в области тромбозов воздерживаются от окончательного заключения о месте новых антикоагулянтов в современной антитромботической терапии и рассматривают их только как препараты, которые позволяют достигать такого же результата, как традиционная антикоагулянтная терапия, но с большими удобствами [53]. Плата за эти удобства всё та же — высокая стоимость препарата.

Какой же подход к выбору антикоагулянта в рутинной клинической практике на сегодняшний день может создать альтернативу выбору препарата на основании данных доказательных исследований?

Для ответа на этот вопрос практикующие врачи прежде всего должны четко представлять, что в протоколы доказательных исследований по изучению эффективности антикоагулянтов, как правило, включаются пациенты без серьезной сопутствующей патологии, более молодого возраста отно-

сительно обычной популяции больных, имеющие низкий риск кровотечения, сохраненную функцию почек и печени, высокую приверженность к лечению. Прием нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов в большинстве протоколов исключается. При лечении такой категории пациентов практикующий врач может использовать результаты многоцентровых рандомизированных исследований. Однако такой подход имеет два существенных недостатка: во-первых, “идеальных” пациентов достаточно мало, а во-вторых, исключается такой принципиальный фактор, как оценка клинического статуса конкретного пациента.

В большинстве случаев практикующему врачу приходится принимать решение о выборе антикоагулянта с учетом риска развития кровотечения, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, возраста пациента, функционального состояния почек и печени, возможности лабораторного мониторинга гипокоагуляции в амбулаторных условиях, а также финансовых возможностей пациента.

Тенденция к признанию необходимости индивидуального подхода к выбору антикоагулянта и его дозы уже наметилась в различных рекомендациях. В частности, в последних европейских рекомендациях по ведению пациентов с ОКСбпST (ESC, 2011) четко указывается, что при назначении антикоагулянтной терапии следует проводить оценку как риска возникновения кардиоваскулярных осложнений, так и риска кровотечений. Выделены две группы пациентов, требующих “персонализации” антикоагулянтной терапии в связи с высоким риском развития кровотечений. Это пациенты старшей возрастной группы (>75 лет) и пациенты со значительным нарушением фильтрационной функции почек. У пациентов старшей возрастной группы решение о начале антикоагулянтной терапии и дозах рекомендуется принимать в индивидуальном порядке с учетом ожидаемой продол-

жительности жизни, коморбидного статуса, качества жизни, желаний пациента и риска возникновения побочных эффектов. Пациентам со сниженной фильтрационной функцией почек при клиренсе креатинина <20 мл/мин назначение фондапаринукса противопоказано, а пациентам, получающим эноксапарин, при клиренсе креатинина <30 мл/мин рекомендовано уменьшение лечебной дозы до 1 мг/кг 1 раз в сутки или переход на введение НФГ под контролем АЧТВ.

Очевидно, что чем выше риск кровотечения, тем важнее необходимость жесткого лабораторного контроля степени гипокоагуляции в пределах “терапевтического” диапазона. С этой точки зрения не выглядит очевидным преимуществом возможность применения новых антикоагулянтов без лабораторного мониторинга уровня гипокоагуляции. С одной стороны, такие особенности применения этой группы препаратов, безусловно, создают удобства как для врачей, так и для пациентов, а с другой — не дают возможности отслеживать больных, у которых новые антикоагулянты вызывают чрезмерную гипокоагуляцию, и, следовательно, не позволяют регулировать режим дозирования при высоком риске развития кровотечений. С этих позиций терапия НФГ имеет неоспоримые преимущества перед применением новых антикоагулянтов. Дополнительными преимуществами НФГ перед всеми другими антикоагулянта-

ми у пациентов с повышенным риском кровотечений являются короткий период полувыведения и возможность использования антидота.

Еще один сложный и нерешенный вопрос — выбор антикоагулянта с учетом его фармакодинамики: ее соответствия коморбидному статусу пациента и сопутствующей терапии. С этой точки зрения у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек препаратами выбора должны стать антикоагулянты с минимальным почечным клиренсом, а у пациентов с нарушенной функцией печени — преимущественно метаболизирующиеся почками. Однако клиническое значение путей элиминации различных антикоагулянтов на сегодняшний день не определено, и, по-видимому, это является делом будущего. А пока решающим фактором при выборе антикоагулянта остается возможность контроля степени гипокоагуляции.

Таким образом, принцип “лечить больного, а не болезнь” остается основополагающим в проведении как антикоагулянтной, так и любой другой терапии. Поэтому самые современные рекомендации по ведению той или иной патологии не могут заменить клиническое мышление врача и необходимость индивидуального подхода к каждой конкретной клинической ситуации.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Anticoagulant Therapy and Thromboprophylaxis: Guidelines vs Clinical Practice

M.V. Kotelnikov

At the present time we have various national and international evidence-based guidelines available. However such approach has not only advantages, but also disadvantages. The article deals with European and American anticoagulation therapy guidelines and some problems of routine clinical practice.

Key words: anticoagulant therapy, thromboprophylaxis, guidelines, clinical practice, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, enoxaparin.