

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения: новые подходы к профилактике и лечению

И. Н. Пасечник

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва

Цель обзора: обсуждение возможностей профилактики тромботических осложнений с помощью новых оральных антикоагулянтов.

Основные положения. Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения на протяжении последних десятилетий остаются важной проблемой клинической медицины как в России, так и за рубежом. Появление на отечественном фармацевтическом рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК) расширило возможности клиницистов в профилактике тромботических осложнений у пациентов с различной терапевтической и хирургической патологией. В обзоре рассматриваются основные фармакологические аспекты НОАК, представлен опыт клинического применения апиксабана.

Заключение. Применение апиксабана — наиболее безопасного препарата из арсенала НОАК — позволяет осуществлять профилактику и лечение венозных тромбозы и тромбоэмболических осложнений так же эффективно, как и при использовании стандартных схем антикоагуляции.

Ключевые слова: новые оральные антикоагулянты, апиксабан, венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения.

Venous Thromboembolic Events: New Approaches to Prevention and Treatment

I. N. Pasechnik

Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Objective of the Review: To discuss the potential of new oral anticoagulants (NOAC) to prevent thromboembolic events.

Key Points: Over the last decades, venous thromboembolic events have continued to be an important clinical issue both in Russia and in other countries. With the introduction of NOAC into the domestic pharmaceutical market, clinicians have had more options to prevent thrombotic events in medical and surgical patients who have various conditions. This review summarizes the main pharmacological properties of NOAC and describes clinical experience with apixaban.

Conclusion: Apixaban — the safest among all NOAC — is as effective in preventing and treating venous thromboembolic events as standard anticoagulant regimens.

Keywords: new oral anticoagulants, apixaban, venous thromboembolic complications.

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относятся тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожный тромбофлебит и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), на протяжении последних десятилетий остаются важной проблемой клинической медицины как в России, так и за рубежом [3, 14]. ВТЭО являются третьей по частоте сердечно-сосудистой причиной смерти после инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения и затрагивают профессиональные компетенции врачей всех без исключения специальностей [14]. Тактика ведения пациентов с ВТЭО предусматривает использование парентеральных антикоагулянтов — нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ), фондапаринукса — не менее 5 дней и антагонистов витамина К (АВК), чаще всего варфарина. Терапия варфарином начинается в максимально ранние сроки, а в тех случаях, когда АВК назначают не с первого дня лечения, длительность совместного применения варфарина и парентеральных антикоагулянтов должна составлять как минимум 5 дней. Сочетанное введение антикоагулянтов прекращают при достижении терапевтических значений международного нормализованного отношения (МНО) — 2,0 и выше — в двух последовательных определениях с интервалом в одни сутки, в дальнейшем проводят монотерапию варфарином. Общая продолжительность лечения АВК определяется присутствием факторов риска, наличием эпизодов ВТЭО в анамнезе, распространенностью поражения и должна составлять не менее 3–6 месяцев. Эффективность таких схем лечения подтверждена во многих исследованиях [3, 19]. Однако перечисленным антикоагулянтам присущ целый ряд

недостатков. Назначение нефракционированного гепарина, НМГ и фондапаринукса требует парентерального введения и замедляет реабилитацию пациентов, что не укладывается в широко внедряемую в последнее время в стационарах программу по ускоренному восстановлению после хирургических вмешательств — Enhanced Recovery After Surgery (ERAS).

Действие варфарина реализуется за счет угнетения активности фермента, преобразующего витамин К в его эпоксидную форму, которая необходима для карбоксилирования ряда факторов свертывания крови, образующихся в печени (протромбин, факторы VII, IX и X), и антикоагулянтных протеинов С, S и Z. В результате синтезируются частично декарбоксилированные белки со сниженной коагуляционной активностью. Такие белки называются PIVKA (англ. Proteins induced by vitamin K absence/antagonism). Наступление антикоагулянтного действия варфарина и других АВК определяется скоростью элиминации из крови полноценных форм факторов коагуляции, синтез которых прекращается после приема препаратов. Исчезновение этих факторов напрямую зависит от времени их полужизни в плазме крови: у фактора VII и протеина С — 6–7 часов, факторов IX и X — 24 часа, протеина S — 30 часов, у фактора II — 90 часов. Для эффективной антикоагуляции требуется снижение содержания активных форм факторов коагуляции до 30% от нормы. Через 24 часа после приема варфарина уровни активных форм фактора VII и протеина С составляют около 20% от нормы, а показатель протромбина снижается медленно — в течение 1–2 недель [4]. К недостаткам варфарина относят медленное начало действия, узкое «терапевтическое окно», высокую

Пасечник Игорь Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: pasigor@yandex.ru

индивидуальную вариабельность ответа на лечение, потребность в регулярном мониторинге уровня антикоагуляции и в связанной с этим коррекции дозы, взаимодействие с пищей и различными лекарственными средствами. Около 40–60% пациентов, нуждающихся в лечении, отказываются от антикоагулянтной терапии варфарином из-за опасений развития геморрагических осложнений и необходимости лабораторного контроля за действием препарата. Причем побочных эффектов наряду с пациентами боятся и сами лечащие врачи [5].

Недостатки варфарина послужили одной из причин разработки и синтеза антикоагулянтов с иными механизмами действия. К ним относятся прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат, прямые ингибиторы активированного фактора X ривароксабан и апиксабан. Перечисленные лекарственные средства назначаются перорально, в литературе для их обозначения используется устоявшийся термин — «новые оральные антикоагулянты» (НОАК). К достоинствам НОАК относятся быстрое развитие антикоагуляционного эффекта с минимальной вариабельностью, широкое «терапевтическое окно», отсутствие потребности в регулярном мониторинге уровня антикоагуляции, низкий риск взаимодействия с другими препаратами и пищей [21].

Количество пациентов, принимающих НОАК, неуклонно увеличивается. По данным Российского регистра ПРОФИЛЬ, доля пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и высоким риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами, возросла с 32,3% в 2012 г. до 63,8% в 2014 г. При этом прирост достигнут за счет НОАК, так как процент больных, лечимых варфарином, не изменился [2]. Аналогичная ситуация наблюдается и в хирургии. Все чаще НОАК используются для профилактики ВТЭО у больных, оперированных на крупных суставах. По результатам клинических исследований, количество нозологий, при которых назначают НОАК, постоянно расширяется. К традиционным показаниям — профилактике тромбозов при хирургических вмешательствах в ортопедии (протезирование крупных суставов) и тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП — добавляются новые. Так, в РФ в мае 2015 г. для препарата из группы НОАК апиксабана (Эликвис, «Бристол-Майерс Сквибб», Италия, и Pfizer, США) были зарегистрированы дополнительные показания — лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика их рецидивов. Ранее аналогичные рекомендации были приняты Европейским медицинским агентством в странах Евросоюза и FDA в США. Основанием послужили результаты двух рандомизированных двойных слепых исследований — AMPLIFY и AMPLIFY-EXT, — проводившихся в течение 4 лет [7, 8].

Апиксабан принадлежит к группе прямых ингибиторов фактора Ха, кроме того, его назначение сопровождается опосредованным ингибированием агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином. При приеме 10 мг апиксабана *per os* его биодоступность составляет 50%, препарат быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 3–4 часов, время полужизни составляет 12 часов. Около 87% апиксабана связывается с белками плазмы крови, 25% выводится в виде метаболитов, большая часть — через кишечник, при этом на почечную экскрецию приходится около 27% от его общего клиренса.

В исследовании ARISTOTLE у пациентов с ФП сравнили эффективность апиксабана и варфарина (МНО — 2,0–3,0). По современным представлениям, значения МНО должны находиться в терапевтическом диапазоне не менее 60%

времени, в противном случае лечение варфарином может быть признано неэффективным [11]. Апиксабан назначался по 5 мг 2 раза в сутки, при наличии двух из трех факторов риска (возраст > 80 лет, вес < 60 кг, креатинин плазмы > 133 мкмоль/л) дозу препарата уменьшали до 2,5 мг 2 раза в сутки. Показатель эффективности (частота инсульта или системной тромбоэмболии) в группе варфарина составила 1,60% в год, а в группе апиксабана — 1,27% (снижение риска на 21% в сравнении с варфарином; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности, $p = 0,01$ для преимущества). Большие кровотечения диагностировались у 3,09% больных на фоне приема варфарина и у 2,13% пациентов, использовавших апиксабан ($p < 0,001$). Относительный риск (ОР) возникновения кровотечений при применении апиксабана снизился на 31% в сравнении с варфарином ($p < 0,01$). При этом в группе апиксабана статистически значительно уменьшилось количество внутримозговых кровотечений. Общая частота инсультов, системных тромбоэмболий и больших кровотечений в группах апиксабана и варфарина составила соответственно 3,17% и 4,11% ($p < 0,001$), а общая смертность — 3,52% и 3,94% ($p = 0,047$). Число случаев острого инфаркта миокарда в группах не различалось [16].

Эффективность и безопасность апиксабана были изучены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании AMPLIFY (2008–2012) у 5395 пациентов с ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА). У больных первой группы применяли апиксабан *per os* по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее по 5 мг дважды в день в течение 6 месяцев. Пациентам второй группы подкожно вводили эноксапарин по 1 мг/кг 2 раза в день в течение по меньшей мере 5 дней до достижения МНО более 2,0 и затем назначали варфарин *per os* в течение 6 месяцев (целевое МНО — 2,0–3,0). Средний возраст пациентов составил 56,9 года, у 89,8% больных наблюдались неспровоцированные ВТЭО. Повторные ВТЭО (ТГВ или нефатальная ТЭЛА), а также смерть, связанная с ВТЭО, в первой группе регистрировались у 59 из 2609 пациентов (2,3%), а во второй — у 71 из 2635 больных (2,7%) (ОР = 0,84 при 95%-м доверительном интервале (ДИ) от 0,60 до 1,18; $p < 0,001$ для гипотезы о не меньшей эффективности апиксабана). У больных с ТГВ из группы апиксабана показатель эффективности составил 2,2%, а при стандартной терапии — 2,7% (ОР = 0,83 при 95%-м ДИ от 0,54 до 1,26). Аналогичные показатели у больных с ТЭЛА — 2,3% и 2,6% соответственно (ОР = 0,90 при 95%-м ДИ от 0,50 до 1,61). Большие кровотечения регистрировались у 0,6% пациентов при приеме апиксабана и у 1,8% больных, получавших стандартную терапию (ОР = 0,31 при 95%-м ДИ от 0,17 до 0,55; $p < 0,001$ для гипотезы о большей безопасности апиксабана). Авторы делают вывод, что монотерапия ВТЭО апиксабаном не менее эффективна, чем комбинированное лечение НМГ и варфарином. При этом значимо реже регистрируются большие кровотечения [8].

В двойном слепом исследовании AMPLIFY-EXT изучили эффективность и безопасность различных доз апиксабана в сравнении с плацебо у пациентов, завершивших 12-месячный курс лечения по поводу ВТЭО. Пациентов рандомизировали в группы апиксабана, где препарат назначали в дозе 2,5 мг или 5 мг 2 раза в день, и плацебо, длительность наблюдения составила 12 месяцев. В 91,7% случаев ВТЭО были неспровоцированными. У больных, получавших апиксабан, показатель эффективности (частота повторных ВТЭО или смерти от ВТЭО) составил 1,7%, при этом не было различий в зависимости от дозы, а при назначении плацебо — 8,8% ($p < 0,001$ для гипотезы о большей эффективности апиксабана).

Следует подчеркнуть, что результаты терапии апиксабаном не зависели от возраста, гендерной принадлежности, ИМТ и состояния функции почек. Большие кровотечения при назначении 2,5 мг апиксабана диагностировали у 0,2% больных, при приеме 5 мг апиксабана — у 0,1%, а в группе плацебо — у 0,5%. Эти результаты позволили авторам сделать вывод, что назначение как 2,5 мг, так и 5 мг апиксабана эффективно предотвращает рецидив ВТЭО без увеличения риска геморрагических осложнений [7].

Прямых исследований по сравнительной оценке эффективности и безопасности разных НОАК не проводилось, были попытки сравнить эффективность и частоту побочных эффектов на основании различных источников [1, 5]. В связи с этим представляются интересными данные, представленные N. Kang и D. M. Sobieraj по итогам систематического анализа рандомизированных исследований, в которых изучалась терапия ВТЭО лекарственными средствами из группы НОАК: ривароксабаном, апиксабаном, дабигатраном и эдоксабаном (последний препарат в РФ не зарегистрирован) [18]. Качество отобранных исследований изучалось на основании метода оценки риска ошибки, предложенного Кохрановским сотрудничеством. Критериям включения соответствовали шесть исследований (27 069 пациентов): по одному исследованию для апиксабана и эдоксабана и по два — для ривароксабана и дабигатрана. Был проведен скорректированный непрямым сравнительный метаанализ эффективности и безопасности применения НОАК с расчетом ОР и 95%-го ДИ для каждого результата. Риск ошибки являлся невысоким во всех исследованиях. НОАК не имели значимых различий по риску смерти и частоте повторных ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА). Назначение дабигатрана и эдоксабана сопровождалось увеличением риска возникновения большого кровотечения по сравнению с апиксабаном (ОР = 2,69 при 95%-м ДИ от 1,19 до 6,07 и ОР = 2,74 при 95%-м ДИ от 1,40 до 5,39 соответственно). Были сделаны выводы об одинаковой эффективности различных НОАК у больных с ВТЭО и большей безопасности апиксабана.

В России использование апиксабана регламентировано у больных с ВТЭО. Препарат назначают *per os* по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее по 5 мг дважды в день в течение 6 месяцев.

При применении апиксабана в клинической практике (как, впрочем, и любого другого препарата) возникает целый ряд вопросов. Перечислим лишь некоторые из них: требуется ли лабораторный контроль за действием апиксабана? надо ли оценивать функции почек, печени и изменять дозу при его назначении? как апиксабан взаимодействует с другими лекарственными средствами? как переходить с других антикоагулянтов на апиксабан, и наоборот? какой должна быть тактика ведения больных при возникновении кровотечения на фоне приема апиксабана? существует ли антидот для этого препарата? что делать, если пациенту, принимающему апиксабан, предостойт оперативное вмешательство, в том числе под наркозом? Попытаемся ответить на эти вопросы.

Лабораторная оценка эффекта апиксабана. Согласно инструкции, у пациентов, принимающих апиксабан, не требуется проведения лабораторного контроля без специальных показаний. При назначении апиксабана отмечено индивидуальное увеличение показателей времени свертывания, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) [12]. Лабораторное определение анти-Ха-активности, имеющей прямую линейную взаимосвязь с концентрацией препарата в плазме для всего диапазона дозировок, может понадобиться у больных

с предполагаемыми инвазивными процедурами, в том числе хирургическими операциями, и при подозрении на передозировку; этот анализ выполняется методом хромогенного анализа ингибирования фактора Ха [9].

Почечная функция и апиксабан. Назначение любых НОАК подразумевает оценку функции почек, при этом обычно ориентируются на клиренс креатинина (КК) [11]. Далее контроль функции почек проводят ежегодно при КК более 50 мл/мин и 2–3 раза в год при КК, равном 30–49 мл/мин. Повышение концентрации апиксабана коррелирует со степенью снижения функции почек, оцененной по КК, однако нет взаимосвязи между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-Ха-активностью. У больных с нарушением функции почек и снижением КК до 15 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. При значениях КК ниже 15 мл/мин применение препарата не рекомендовано.

Функция печени и апиксабан. Согласно данным инструкции, у больных печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по Чайлду — Пью соответственно) показатели фармакокинетики и фармакодинамики после однократного приема 5 мг апиксабана не отличались от таковых у здоровых добровольцев, не имели значимых отличий также значения МНО и анти-Ха-активности.

Взаимодействие апиксабана с другими лекарственными средствами. Выраженность взаимодействия с другими лекарственными препаратами у апиксабана значительно меньше, чем у варфарина. Это обусловлено особенностями метаболизма апиксабана, который метаболизируется с участием изофермента цитохрома P-450 (CYP3A4). Кроме того, апиксабан является субстратом так называемых эффлюксных («выкачивающих из клетки») транспортных белков P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы. Поэтому при сочетанном применении апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как противогрибковые препараты азолового ряда (вориконазол) и ингибиторы ВИЧ-протеиназы (ритонавир), возможно возникновение кровотечений. Применение апиксабана и сильных индукторов CYP3A4 и P-gp (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) может приводить к уменьшению концентрации апиксабана в плазме крови, ослаблению антикоагулянтного действия и, следовательно, к снижению эффективности лечения. На фоне применения апиксабана следует избегать использования НПВП из-за повышения риска развития кровотечений [6].

Назначение апиксабана при изменении схем антикоагулянтной терапии. При замене препаратов в схемах антикоагулянтной терапии требуется учитывать быстрое начало действия апиксабана. В случае перехода с варфарина на апиксабан последний назначают при снижении МНО до 2,0, что обычно наблюдается через 72 часа после отмены АВК [16]. Обратная замена апиксабана на варфарин ассоциируется с увеличением риска развития инсульта у больных с ФП. Поэтому применение двух препаратов продолжают не менее 48 часов — до превышения МНО значения 2,0 [15].

Переходя с апиксабана на НМГ и обратно, проводят простую замену при очередном назначении препарата, что возможно благодаря схожести их фармакокинетических характеристик.

Тактика при возникновении кровотечений во время приема апиксабана. Спонтанное кровотечение может возникнуть на фоне приема любого антикоагулянта и не всегда связано с их действием. Тактика ведения таких больных ориентирована прежде всего на остановку кровотечения и выяс-

нение взаимосвязи с назначением антикоагулянта. При этом необходимо учитывать факторы, влияющие на концентрацию препарата в крови, наличие хронических заболеваний почек, а также прием других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. В литературе имеется ограниченное количество публикаций о лечении пациентов с передозировкой апиксабана. В связи с этим рекомендации по ведению больных были выработаны после обсуждения в экспертных группах [17, 22].

В любом случае требуется установить первичный источник кровотечения и, если возможно, обеспечить местный гемостаз. Кроме того, необходимо выполнить стандартные гемостазиологические тесты (число тромбоцитов, уровень фибриногена, АЧТВ, МНО).

При незначительных кровотечениях обычно достаточно использовать местный гемостаз (механическое прижатие) и перенести прием следующей дозы. В случаях возникновения массивного кровотечения, кроме вышеописанных мероприятий и прекращения приема апиксабана, назначают активированный уголь (если после приема лекарственного средства прошло менее 6 часов), это способствует уменьшению всасывания препарата и снижению антикоагулянтного эффекта. При кровотечениях из слизистых оболочек положительный эффект может быть достигнут при назначении транексамовой кислоты: 15 мг/кг внутривенно болюсно, далее по 1 мг/кг/ч до купирования кровотечения. Назначение препаратов протромбинового комплекса (Протромплекс 600) может быть полезно, однако их влияние на исход кровотечения еще обсуждается [13]. При жизнеугрожающих состояниях можно рассмотреть вопрос о назначении рекомбинантного фактора VIIa (НовоСэвен), однако надо учитывать, что при этом повышается риск развития тромбоза [6].

В настоящий момент специфического антидота для НОАК нет, однако проводятся клинические испытания синтетической молекулы, способной нейтрализовать действие апиксабана. Андексанет альфа (PRT064445) представляет собой ферментативно неактивный фактор Xa, способный дозозависимо блокировать антикоагулянтный эффект апиксабана [20]. В связи с тем что апиксабан в значительной степени

связывается с белками (около 87%), применение гемодиализа для его нейтрализации неэффективно.

Периоперационное ведение больных, принимающих апиксабан. У пациентов без выраженных нарушений метаболизма период полувыведения апиксабана предсказуем и равен 12 часам. Остаточное антикоагулянтное действие составляет 50% от максимального через 12 часов после приема препарата и менее 25% через 24 часа [22]. Это позволяет прогнозировать его действие. При подготовке к плановым операциям или инвазивным процедурам необходимо взвешивать риск кровотечений, связанных с вмешательством, и риск тромбоза в связи с прекращением антикоагулянтной терапии индивидуально у каждого пациента.

Различные медицинские сообщества предлагают схожие рекомендации по ведению больных, получающих апиксабан, в периоперационном периоде [10, 17]. В случаях, когда хирургическая операция не сопровождается клинически значимым риском развития кровотечения и/или имеется возможность механической остановки кровотечения, например при выполнении большинства стоматологических вмешательств, отмены апиксабана не требуется (табл. 1). Как показано в таблице 2, перед выполнением операции с низким риском развития кровотечения (см. табл. 1) рекомендуется прекратить прием апиксабана за 24 часа до планового оперативного вмешательства. У больных с нарушением функции почек может потребоваться более ранняя отмена препарата. Если предстоит операция с высоким риском развития кровотечения (см. табл. 1), необходимо отменить апиксабан не менее чем за 48 часов.

При достижении полного гемостаза во время операции прием апиксабана может быть возобновлен в течение 6–8 часов. Если нет уверенности в эффективном гемостазе, возобновление приема апиксабана осуществляют через 24–48 часов. В целом при возобновлении антикоагулянтной терапии в течение первых 48 часов после операции необходимо соблюдать осторожность. При высоком риске послеоперационных тромботических осложнений и риске кровотечения надо рассмотреть вопрос о применении апиксабана в сниженной дозе в ближайшем послеоперационном периоде. Если после операции пероральный прием

Таблица 1

Классификация плановых хирургических вмешательств в зависимости от риска развития кровотечения [17]

Риск развития кровотечения	Тип вмешательства
Минимальный риск, прекращение приема антикоагулянта не требуется*	<ul style="list-style-type: none"> стоматологические: экстракция 1–3 зубов, хирургические вмешательства на парадонте, установка имплантата; офтальмологические: вмешательства по поводу катаракты и глаукомы; эндоскопия; хирургические вмешательства с поверхностным доступом: вскрытие абсцесса, удаление папиллом
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> эндоскопия с выполнением биопсии; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря; радиочастотная абляция по поводу нарушения сердечного ритма; имплантация электрокардиостимулятора
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> хирургические операции на органах грудной и брюшной полостей; ортопедические операции; трансуретральная резекция предстательной железы; биопсия почек, печени

* Хирургическое вмешательство осуществляется в период наименьшей концентрации апиксабана в крови, т. е. через 12 или 24 часа после последнего приема.

Возможные сроки отмены апиксабана до начала хирургического вмешательства в зависимости от клиренса креатинина, ч [17]

Клиренс креатинина, мл/мин	Риск развития кровотечения	
	низкий	высокий
80 и более	24 и более	48 и более
50–80	24 и более	48 и более
30–50	24 и более	48 и более
15–30	36 и более	48 и более
Менее 15	нет официальных показаний к применению	

препаратов запрещен, используют подкожное введение НМГ.

При необходимости выполнения хирургических вмешательств по срочным и экстренным показаниям апиксабан отменяют. Операцию по возможности откладывают на срок от 12 до 24 часов.

Опыт использования апиксабана при нейроаксиальной анестезии и люмбальной пункции ограничен, поэтому при выполнении этих вмешательств необходимо соблюдать особую осторожность. Ввиду риска развития осложнений требуется полное восстановление свертывающей способности крови. Эпидуральный катетер может быть удален по меньшей мере за 5 часов до возобновления применения апиксабана [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление на отечественном рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК) расширило возможности клиницистов по предотвращению тромботических осложнений у пациентов с различной терапевтической и хирургической патологией. Применение апиксабана — наиболее безопасного препарата

из арсенала НОАК — позволяет осуществлять профилактику и лечение венозных тромбозомболических осложнений так же эффективно, как при использовании стандартных схем антикоагуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канорский С. Г. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности // *Трудный пациент*. 2014. № 7. С. 20–25.
2. Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В. и др. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2015. № 1. С. 35–40.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений // *Флебология*. 2010. Т. 4. Вып. 2. № 1. С. 3–37.
4. Рябов Г. А., Пасечник И. Н., Азизов Ю. М. Протеин С // *Терапевт. арх.* 1989. № 7. С. 151–153.
5. Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов // *Рациона. фармакотерапия в кардиологии*. 2013. № 4. С. 433–438.
6. Сычев Д. А., Синицина И. И., Захарова Г. Ю., Савельева М. И. и др. Практические аспекты применения апиксабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога // *Рациона. фармакотерапия в кардиологии*. 2015. № 2. С. 209–216.
7. Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., Curto M. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. N 8. P. 699–708.
8. Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., Curto M. et al. Opal apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. N 9. P. 799–808.
9. Becker R. C., Yang H., Barrett Y., Mohan P. et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban an oral, direct and selective factor Xa inhibitor // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2011. Vol. 32. N 2. P. 183–187.
10. Breuer G., Weiss D. R., Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2014. Vol. 27. N 4. P. 409–419.
11. Camm A. J., Lip G. Y., Caterina R., Savelieva I. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Europace*. 2012. Vol. 14. N 10. P. 1385–1413.
12. Douxfils J., Chatelain C., Chatelain B., Dogne J. M. et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical

- laboratory guide // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 110. N 2. P. 283–294.
13. Eerenberg E. S., Kamphuisen P. W., Sijpkens M. K., Meijers J. C. et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects // *Circulation*. 2011. Vol. 124. N 14. P. 1573–1579.
14. Goldhaber S. Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // *Lancet*. 2012. Vol. 379. N 9828. P. 1835–1846.
15. Granger C. B., Alexander J. H., Hanna M., Wang J. et al. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart. J.* 2012. Vol. 33. N 1. P. 685–686.
16. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. N 11. P. 981–992.
17. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. N 5. P. 625–651.
18. Kang N., Sobieraj D. M. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism // *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133. N 6. P. 1145–1151.
19. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J., Prandoni P. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141. Iss. 2. Suppl. P. e419S–494S.
20. Lu G., DeGuzman F. R., Hollenbach S. J., Karbarz M. J. et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. N 4. P. 446–451.
21. Riva N., Ageno W. Which patients with venous thromboembolism should receive non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? The majority // *Blood Transfus.* 2015. Vol. 13. N 2. P. 181–183.
22. Ward C., Conner G., Donnan G., Gallus A. et al. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide // *Thromb. J.* 2013. Vol. 11. N 1. P. 27.
23. Waurick K., Riess H., Van Aken H. Kessler P. et al. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation // *Anästh. Intensivmed.* 2014. N 55. P. 464–492. ■

Библиографическая ссылка:

Пасечник И. Н. Венозные тромбозомболические осложнения: новые подходы к профилактике и лечению // *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация*. 2015. № 15 (116) — № 16 (117). С. 54–59.