

Применение ривароксабана в терапии тромбоза легочной артерии и тромбоза глубоких вен

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место в структуре смертности от сердечно-сосудистой патологии после острого коронарного синдрома и инсульта. По разным данным, от 5 до 15% случаев ТЭЛА заканчиваются летальным исходом, что обусловлено тяжестью первоначальной клинической картины, рецидивами ТЭЛА и сопутствующими заболеваниями.

Венозная тромбозная эмболия (ВТЭ) имеет два различных клинических проявления: тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА. В лечении ВТЭ выделяют три фазы, такие как лечение ВТЭ начальной терапией, лечение ВТЭ продолжением терапии и профилактика рецидивов ВТЭ. Лечение ТЭЛА и ТГВ основано на сходных принципах, однако потенциальная опасность для жизни, которую представляют ТЭЛА и ее рецидивы, объясняет определенные различия в терапевтических подходах.

Пациенты, госпитализированные по поводу ТЭЛА, должны находиться под более строгим контролем, чем больные с ТГВ. Начальная фаза терапии ТЭЛА проходит в стационаре для обеспечения тщательного мониторинга клинической картины. Порядок введения новых препаратов в клиническую практику также демонстрирует отличия между ведением пациентов с ТЭЛА и больных с ТГВ. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) изначально применялись у пациентов с ТГВ, а позже стали использоваться как стандартная терапия при ТЭЛА. Амбулаторное лечение ТГВ широко распространено и практикуется более 10 лет, в то время как амбулаторное лечение ТЭЛА у пациентов с низким риском было одобрено только в последние годы. В связи с вышеописанными различиями в терапевтических подходах результаты исследований эффективности и безопасности препаратов сложно экстраполировать с одной группы пациентов на другую.

В большинстве случаев применение антикоагулянтов сопряжено с определенными фармакологическими и практическими недостатками этих препаратов (инъекционный путь введения, подбор дозы в зависимости от веса пациента, межлекарственные и пищевые взаимодействия, длительный и трудный подбор дозы варфарина, необходимость постоянного контроля МНО). Тем не менее антикоагулянты применяются уже в течение десятилетий, и врачи имеют большой опыт использования НМГ и антагонистов витамина К (АВК). Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) открывают многообещающие перспективы для преодоления ограничений, связанных с терапией старыми препаратами, однако потребуются некоторое время для того, чтобы НОАК заняли достойное место в клинической практике.

С НОАК началась новая эра в лечении ВТЭ. Препараты данной группы привели к изменению фундаментальных подходов к терапии ТЭЛА и ТГВ. Первым НОАК, который был одобрен для неотложного и продолженного лечения ТЭЛА и ТГВ, а также для профилактики рецидивов ВТЭ, стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан.

Эффективность и безопасность ривароксабана показаны в рамках большой исследовательской программы EINSTEIN, в которой в общей сложности были задействованы около 10 тыс. пациентов с ТГВ и ТЭЛА. Так, метаанализ исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE продемонстрировал сопоставимую частоту рецидива ВТЭ в группах пациентов, получавших эноксапарин/варфарин и ривароксабан. Суммарная частота больших кровотечений в группе ривароксабана была на 46% меньше, чем в группе эноксапарина/варфарина. Кроме того, в группе ривароксабана была существенно ниже частота фатальных кровотечений – <0,1 vs 0,2% на фоне эноксапарина/варфарина, а также частота кровотечений критической локализации (забрюшинное, внутричерепное, внутриглазное, перикардальное, абдоминальное, внутрисуставное, надпочечное, легочное) – 0,2 vs 0,7% соответственно. Похожие результаты были получены в исследовании ROCKET AF, которое проводили с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином в предупреждении инсульта и артериальной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Важным преимуществом ривароксабана по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами является его быстрое начало действия. Ривароксабан после перорального приема начинает действовать так же быстро, как НМГ после подкожной инъекции. Суточная динамика анти-Ха-факторной активности при приеме 10 мг ривароксабана сходна с таковой при одноразовой инъекции эноксапарина в дозе 40 мг. По истечении 24 ч антикоагулянтное действие ривароксабана все еще сохраняется, составляя около 25% от пикового. Согласно анализу результатов ряда крупных исследований по лечению острого ТГВ с помощью НОАК, в том числе RECOVER (дабигатран), EINSTEIN (ривароксабан), AMPLIFY (апикабан) и HOKUSAI (эдоксабан), только при использовании ривароксабана и апикабана нет необходимости в стартовом назначении гепаринов, то есть можно начинать терапию непосредственно с перорального ривароксабана, тогда как применение дабигатрана с целью терапии ВТЭ возможно только спустя неделю приема НМГ.

При терапии ривароксабаном отсутствует необходимость в регулярном мониторинге показателей свертывания крови. Это также дает возможность быстрее выписывать пациентов и продолжать лечение в амбулаторных условиях. Следует отметить, что в случае нетяжелого ТГВ и даже нетяжелой ТЭЛА не нужна длительная госпитализация – многие пациенты могут быть выписаны уже через несколько дней пребывания в стационаре.

Еще одним важным отличием ривароксабана от варфарина является фиксированная доза, что существенно повышает удобство лечения. В первые 3 нед терапии рекомендуется принимать ривароксабан по 15 мг 2 р/день, далее – по 20 мг 1 р/день.

Ривароксабан не взаимодействует с продуктами питания и мало взаимодействует с другими лекарственными средствами, что гарантирует стабильность антикоагулянтного эффекта.

Длительность лечения

Для лечения ТГВ и ТЭЛА ривароксабан применяется по 15 мг 2 р/сут в течение 21 дня с переходом на ривароксабан 20 мг 1 р/сут на 3–6–12 и более мес. Для профилактики ТГВ и ТЭЛА ривароксабан назначают по 1 таблетке (20 мг) 1 р/сут длительно (табл.).

Важно отметить, что у пациентов с низким риском возникновения рецидивов ТЭЛА стартовая амбулаторная терапия ривароксабаном является рациональной альтернативой госпитализации (G. Agnelli et al., 2013).

Антикоагулянтная терапия при ТЭЛА должна длиться не менее 3 мес. В случае эпизода ТЭЛА, спровоцированного временными факторами риска, по истечении указанного срока терапия может быть прекращена. В клинической практике врачи часто продлевают эту фазу лечения и назначают как минимум 6-месячный курс антикоагулянтной терапии. Подобная ситуация

Схемы терапии ТГВ и ТЭЛА

	Лечение ВТЭ начало терапии 5 дней – 3 нед	Лечение ВТЭ продолжение терапии ≥ 3 мес	Профилактика рецидивов ВТЭ 6, 12 и более мес (по показаниям)
Схема терапии ВТЭ с использованием 2 антикоагулянтов	НМГ ≥ 5 дней		
	Варфарин. МНО 2-3	Варфарин. МНО 2-3	Варфарин. МНО 2-3
Схема терапии ВТЭ с использованием одного антикоагулянта	Ривароксабан 15 мг 2 р/день 3 нед	Ривароксабан 20 мг 1 р/день	Ривароксабан 20 мг 1 р/день

нашла отражение в исследованиях EINSTEIN, где 3-месячный курс лечения назначали лишь в 5% случаев ТЭЛА и в 12% случаев ТГВ.

Если речь идет о неспровоцированном эпизоде ТЭЛА (факторы риска не выявлены) либо о наличии постоянных факторов риска, пациент может нуждаться в длительной вторичной профилактике. При этом следует принимать во внимание опасность развития рецидивов, риск кровотечений и предпочтения пациента (J.H. Alexander et al., 2011).

Оптимальный выбор в качестве длительной вторичной профилактики

На основании результатов программы EINSTEIN и с учетом фармакокинетического профиля препарата для длительного лечения и профилактики рецидивов ВТЭ рекомендована фиксированная дозировка ривароксабана 20 мг 1 р/сут.

Особенности применения у определенных групп пациентов

Онкологические заболевания. ТЭЛА является ведущей причиной смерти пациентов с онкологическими заболеваниями (G.H. Lyman et al., 2011). Возможность назначения препаратов АВК пациентам онкологического профиля может быть ограничена в связи с побочными эффектами химиотерапии или необходимостью проведения оперативного вмешательства (C. Keaton et al., 2012). На сегодня препаратами выбора для пациентов онкологического профиля с ВТЭ являются НМГ. Однако эксперты NICE располагают информацией о том, что онкологические пациенты с ВТЭ, особенно те из них, кто получает паллиативную терапию, отдают предпочтение неинвазивному варианту лечения, такому как пероральный прием ривароксабана. В связи с этим NICE (2012) рекомендовал не исключать ривароксабан в качестве опции для лечения ВТЭ у онкологических пациентов.

Средний возраст пациентов с ТЭЛА, принимавших участие в исследованиях EINSTEIN, составлял около 58 лет. Тем не менее существенное снижение частоты больших кровотечений было также отмечено у пациентов пожилого возраста.

Объединенный анализ исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE показал, что частота рецидива ВТЭ у ослабленных больных (старше 75 лет, масса тела <50 кг, клиренс креатинина <50 мл/мин) в группах ривароксабана и эноксапарина/варфарина отличается незначительно (2,7 и 3,8% соответственно). Однако в группе ослабленных пациентов, получавших ривароксабан, было зарегистрировано гораздо меньше больших кровотечений (1,3 и 4,5% соответственно). Таким образом, при назначении ривароксабана ослабленные пациенты получают существенное преимущество.

Обсуждение

Таким образом, проведение достоверных клинических исследований, появление теста на D-димер и модернизация методики легочной КТ-ангиографии способствовали более точной диагностике ВТЭ, а появление НОАК обеспечило клиницистов дополнительными терапевтическими подходами.

Использование ривароксабана как стартовой монотерапии (без начального курса НМГ или нефракционированного гепарина) у большинства гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА является оправданным. Однако у тяжелых, гемодинамически нестабильных пациентов, особенно в тех случаях, когда возможно использование тромболитика, антикоагулянтную терапию следует начинать с НФГ. Назначение препарата для терапии ВТЭ противопоказано в период беременности, а также в случае тяжелых заболеваний печени и при терминальных стадиях почечной недостаточности.

Выводы

Разработка и одобрение ривароксабана привели к значительному изменению парадигмы ведения пациентов с ВТЭ. Программа EINSTEIN поддерживает применение ривароксабана в качестве терапии первой линии у большинства пациентов с ТЭЛА и ТГВ.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Игорь Кравченко