

СОВРЕМЕННАЯ ПОЗИЦИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОЙ ТЭЛА: ДОСТИЖЕНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

© Ю.В. Тереховская, В.Г. Окороков, Н.Н. Никулина

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.И. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – третье по распространенности сердечно-сосудистое заболевание после инфаркта миокарда и инсульта, а также одна из основных причин смертности в Европе. **Цель.** Анализ современной научной базы по возможностям и ограничениям использования антикоагулянтной терапии (АКТ) на различных этапах оказания медицинской помощи при ТЭЛА в зависимости от стратификации риска. В статье отражена позиция современных Клинических рекомендаций, результаты последних исследований и некоторые спорные и нерешенные вопросы АКТ при ТЭЛА. **Заключение.** В настоящее время получена достаточная доказательная база в пользу того, что АКТ повышает выживаемость пациентов, перенесших ТЭЛА, даже с учетом увеличения частоты геморрагических осложнений; в основе выбора схем терапии ТЭЛА лежит стратификация риска пациентов; разработаны схемы АКТ для острого периода, последующей профилактики рецидивов ТЭЛА, получены доказательства целесообразности ее дальнейшего пролонгирования (изучен ривароксабан в дозе 10 мг); использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов, перенесших ТЭЛА, имеет более оптимальный профиль эффективность/безопасность по сравнению с антагонистами витамина К (АВК). Однако, не все вопросы АКТ при ТЭЛА решены, поэтому к перспективам изучения и применения АКТ при ТЭЛА можно отнести следующие: целесообразно получение обоснованных данных по использованию ПОАК после проведения тромболиза, у пациентов со сниженной функцией почек, с антифосфолипидным синдромом, онкологическими заболеваниями, а также для определения четких сроков продленной терапии; необходим поиск дополнительных прогностических факторов при ТЭЛА; изучение и регистрация специфических антидотов для ПОАК (в настоящее время в РФ зарегистрирован специфический антидот к дабигатрану – идаруцизумаб); увеличение в АКТ доли ПОАК как препаратов с доказанным лучшим профилем эффективность/безопасность по сравнению с АВК.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА, антикоагулянтная терапия, антагонисты витамина К, прямой оральный антикоагулянт, новый оральный антикоагулянт, стратификация риска.

MODERN POSITION OF ANTICOAGULANTS IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM: ACHIEVEMENTS, LIMITATIONS, PROSPECTS

Yu.V. Terekhovskaya, V.G. Okorokov, N.N. Nikulina

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Pulmonary embolism (PE) is the third most common cardiovascular disease after myocardial infarction and stroke, and one of the leading causes of death in Europe. **Aim.** Analysis of the modern scientific base concerning the possibilities and limitations of use of anticoagulant therapy (ACT) at



different stages of medical care in PE depending on risk stratification. The article reflects the position of modern Clinical guidelines, the results of recent studies and some controversial and unresolved issues of the ACT for PE. **Conclusion.** Currently, a sufficient evidence base has been obtained in favor of the fact that the ACT increases the survival rate of patients with past PE even taking into account an increase in the frequency of hemorrhagic complications; the choice of therapy schemes for PE is based on the stratification of the risk of patients; the schemes of the ACT for the acute period, for the subsequent prevention of relapses of PE are developed, the evidence of the expediency of its further prolongation (a study of rivaroxaban at a dose of 10 mg for prolonged therapy) is obtained. Use of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with past PE has a more optimal efficacy/safety profile compared to vitamin K antagonists (VKA). However, not all the issues of the ACT for PE are solved, therefore the prospects for the study and application of the ACT in PE include: reasonability of obtaining substantiated data on use of DOAC after thrombolysis, in patients with reduced renal function, with antiphospholipid syndrome, with neoplastic diseases, and also for determination of exact periods of extended therapy. It is necessary to search for additional prognostic factors for PE, to study and register specific antidotes for DOAC (currently in the Russian Federation a specific antidote to dabigatran – Idarucizumab-registered); to increase the share of DOAC in the ACT as drugs with a proven best profile efficacy/safety compared to VKA.

Keywords: *pulmonary embolism, PE, anticoagulant therapy, vitamin K antagonists, direct oral anticoagulant, new oral anticoagulant, risk stratification.*

В настоящее время тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – третье по распространенности сердечно-сосудистое заболевание после инфаркта миокарда и инсульта, а также одна из основных причин смертности в Европе [1]. В Российской Федерации (РФ) точной статистики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА да настоящего времени нет по ряду объективных и субъективных причин [2-4]. По данным А.Л. Вёрткина с соавт. (2011), при аутопсии частота верифицированной ТЭЛА составляет более 14% и преимущественно она диагностируется у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5].

Патогенетической основой лечения и профилактики ТЭЛА является антитромботическая терапия, включающая во всех случаях (при отсутствии противопоказаний) антикоагулянтную терапию (АКТ) и по показаниям – тромболитическую терапию (ТЛТ). Антитромботическая терапия при ТЭЛА в последние годы очень активно изучалась в клинических исследованиях, поэтому ее схемы регулярно претерпевают изменения.

Целью данной работы стал анализ современной научной базы по возможностям и ограничениям использования анти-

коагулянтов (парентеральных, пероральных) на различных этапах оказания медицинской помощи при ТЭЛА в зависимости от стратификации риска.

Антикоагулянтная терапия на этапе диагностического поиска

Современные Клинические рекомендации (КР) по ТЭЛА убедительно настаивают на необходимости начала АКТ у пациентов с высокой и промежуточной вероятностью (по шкалам Wells, GENEVA) ТЭЛА до окончания диагностического поиска [1,6-8]. При этом, у большинства пациентов предпочтительны низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс, т.к. они ассоциированы, по данным клинических исследований, с меньшим риском развития значимых кровотечений и тромбоцитопении.

Ограничением для использования НМГ и фондапаринукса является тяжелое нарушение функции почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. У пациентов с умеренно выраженным снижением фильтрационной функции почек требуется коррекция дозы: при СКФ 30-50 мл/мин – снижение на 50%. В данной ситуации следует отдавать пред-

почтение нефракционированному гепарину (НФГ), т.к. он имеет короткий период полувыведения ($T_{1/2}$), что с учетом его использования в виде инфузии и наличия антидота (протамина сульфата) дает возможность быстрого прерывания действия. Также НФГ предпочтителен у пациентов с выраженным ожирением. Наконец, основным показанием для выбора в пользу НФГ у данной категории пациентов является высокая вероятность проведения ТЛТ [1].

Антикоагулянтная терапия в острую фазу подтвержденной ТЭЛА

Согласно современным КР, тактика ведения в острую фазу определяется не объемом поражения системы легочной артерии, а риском раннего неблагоприятного исхода [1,6-8].

Высокий риск смерти, особенно в первые часы заболевания, имеют пациенты, у которых ТЭЛА проявляется гипотензией или шоком (снижение артериального давления (АД) на 40 мм рт.ст. за 15 минут или систолическое АД <90 мм рт.ст.). Таким пациентам на фоне гемодинамической поддержки и оксигенотерапии требуется проведение первичной реперфузии. Предпочтителен системный тромболитис (класс и уровень доказательности – I,B согласно КР Европейского кардиологического общества (англ. – *European Society of Cardiology*, ESC) 2014 г., при наличии противопоказаний к ТЛТ или ее неэффективности возможна хирургическая эмболектомия (I,C) или чрескожное вмешательство (Pa,C) [1]. В качестве АКТ у этой группы пациентов рекомендуется использовать НФГ, поскольку НМГ у больных с шоком или гипотензией изучены недостаточно. Кроме того, проведение ТЛТ связано с риском кровотечения и возможной необходимостью немедленной остановки действия антикоагулянта [1,6-8].

У пациентов без шока/гипотензии после подтверждения диагноза ТЭЛА следует проводить стратификацию риска ранней смерти с предпочтительным использованием шкалы PESI (англ. – *Pulmonary Embolism Severity Index*) или ее упрощен-

ной версии – sPESI (англ. – *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*) [1].

Риск раннего неблагоприятного исхода оценивается как низкий при I-II классе по PESI или 0 баллов – по sPESI. Таким пациентам показано назначение только АКТ (без выполнения реперфузионной терапии), причем альтернативой стандартному подходу АКТ может быть применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Кроме того, КР ESC (2014) рассматривают возможность ранней выписки из стационара данной группы больных для продолжения их ведения в амбулаторных условиях [1].

При III-IV классе по шкале PESI или наличии хотя бы 1 балла по шкале sPESI риск оценивается как промежуточный [1]. Основываясь на результатах ряда клинических исследований, в т.ч. PEITHO, где сравнивались стратегии «ТЛТ+гепарин» и «плацебо+гепарин» у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [9], эксперты ESC рекомендуют проводить дополнительную стратификацию риска на основе выявления признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии или компьютерной томографии и повреждения/перегрузки миокарда (повышение уровня тропонина или натрий-уретического пептида, НУП). Пациенты с дисфункцией ПЖ и повышением уровня тропонина должны быть отнесены к категории промежуточно-высокого риска [1]. У таких пациентов ТЛТ продемонстрировала преимущество в снижении риска развития гемодинамического коллапса, однако ценой увеличения частоты геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний [9]. Поэтому, первичная реперфузия в данной группе пациентов не может быть рекомендована, но у них необходим тщательным мониторинг гемодинамики и повторное рассмотрение вопроса о целесообразности реперфузии при появлении признаков ее нестабильности [1]. С учетом этого, у пациентов, которые попадают в группу потенциально возможного проведения ТЛТ, предпочтительно использовать НФГ.

В литературе представлены данные некоторых исследований по применению сниженных доз рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, показавших большую безопасность у больных с ТЭЛА умеренного риска [10], однако, по мнению экспертов ESC (2014), выбор стратегии ведения пациентов промежуточно-высокого риска требует дальнейшего изучения [1].

Если у лиц с ТЭЛА нет признаков дисфункции ПЖ и/или повышения уровня тропонина или НУП, их риск оценивается как промежуточно-низкий – проведение ТЛТ не целесообразно, согласно имеющимся доказательным данным, показана только АКТ [1].

Пероральные антикоагулянты в схемах лечения ТЭЛА и профилактики ее рецидивов

В связи с тем, что профилактика ре-

цидивов ТЭЛА начинается, по сути, одновременно с лечением данного эпизода ТЭЛА и требует длительной АКТ, переход с парентеральных антикоагулянтов на пероральные неизбежен.

Стандартный подход (рис. 1) предполагает одновременное применение антагониста витамина К (АВК) – варфарина – и НФГ/НМГ (в течение минимум 5 дней). После достижения целевых значений (2,0-3,0) международного нормализованного отношения (МНО) в течение двух дней подряд – переход на монотерапию АВК [1]. Стандартная стартовая доза варфарина составляет 5 мг, в дальнейшем подбор осуществляется под контролем МНО по общепринятому алгоритму, упростить и ускорить этот процесс позволяет фармакогенетическое тестирование [11].

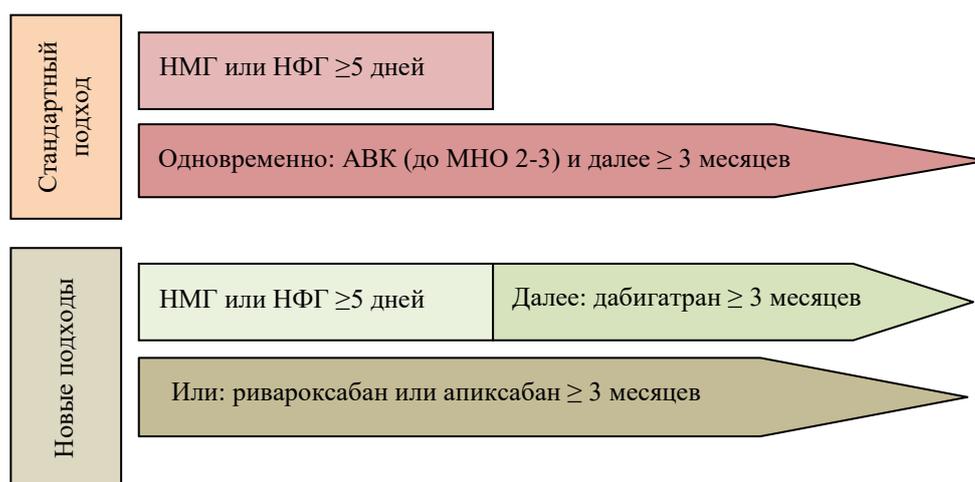


Рис. 1. Схемы антикоагулянтной терапии ТЭЛА согласно Клиническим рекомендациям ESC (2014) [1]

На основании целого ряда исследований по применению ПОАК в лечении ТЭЛА получены выводы, что данные препараты не уступают в эффективности варфарину и, возможно, превосходят стандартный подход (гепарин + АВК) по безопасности [1,6-8,12].

Так, по результатам группы исследований RE-COVER (общее $n = 5\,128$ пациентов), частота развития больших кровотечений на дабигатране не отличалась от таковой на варфарине, но при этом было заре-

гистрировано меньшее количество всех кровотечений в целом [13,14]. В исследованиях с ривароксабаном EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE (общее $n = 8\,282$ пациента) регистрировалась одинаковая частота больших и небольших, но клинически значимых, кровотечений, однако большие кровотечения возникали реже, чем в группе варфарина [15,16]. По данным исследованияAMPLIFY ($n = 5395$), на апиксабане регистрировалось несколько меньшее количество больших кровотечений и, при этом, значительно

меньшее количество больших и клинически значимых небольших в совокупности [17]. Поэтому, в рекомендациях ESC (2014) ПОАК рассматриваются как альтернатива стандартному подходу (рис. 1) [1]. Следует отметить, что в перечисленных исследованиях апиксабан и ривароксабан использовались сразу – с момента определения показаний к АКТ – как с одновременным введением парентеральных антикоагулянтов, так и без них [15-17], тогда как дабигатран назначался после ≥ 5 суток применения парентеральных антикоагулянтов [13,14]. Это нашло отражение в схемах использования ПОАК при ТЭЛА в КР [1].

Так, дабигатран рекомендован в дозе 150 мг 2 раза в сутки (110 мг 2 раза в сутки – у больных ≥ 80 лет или при сопутствующем приеме верапамила) после прекращения введения парентеральных антикоагулянтов в острую фазу (I,B) [1]. На ривароксабан или апиксабан можно перейти уже в первые двое суток парентеральной АКТ: ривароксабан рекомендован в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 3-х недель с последующим переводом на 20 мг 1 раз в сутки (I,B), апиксабан – в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, с последующим переводом на 5 мг 2 раза в сутки (I,B) [1].

Четвертый ПОАК, упоминаемый в международных клинических рекомендациях [1,6,7], – эдоксабан – изучался в исследовании Hokusai-VTE (n=8 240) [18], но на момент подготовки данной работы в печать в РФ зарегистрирован не был. Его схема приема близка к таковой у дабигатрана – на него переходят после парентеральной АКТ в острую фазу [1].

Таким образом, с позиций удобства перехода на поддерживающую дозу наиболее приоритетной представляется схема приема апиксабана – 7 сут (в условиях РФ это период стационарного ведения пациента) – и дабигатрана (сразу после парентеральной АКТ, т.е. также в пределах госпитализации), тогда как для ривароксабана переход должен осуществляться через 3 недели и при этом меняется не только доза препарата (с 15 мг на 20 мг),

но и кратность его приема (с 2 раз/сут на 1 раз/сут), что требует высокого уровня взаимодействия врача с пациентом на амбулаторном этапе его наблюдения. С другой стороны, только у ривароксабана (из ПОАК, зарегистрированных на настоящее время в РФ) поддерживающая доза требует однократного приема, что предопределяет возможность более высокой приверженности пациентов к длительному приему ривароксабана.

Доказательная база по использованию ПОАК при ТЭЛА также имеет свои ограничения. Так, ни один ПОАК не изучался в режиме подозрения на ТЭЛА и отсутствуют достаточные данные по применению препаратов у пациентов с нарушением функции почек. Исходя из этого, начало терапии ПОАК должно быть отложено до подтверждения диагноза ТЭЛА и получения данных о СКФ больного. Согласно КР ESC (2014), ПОАК не следует применять у больных с тяжелой хронической болезнью почек (СКФ < 30 мл/мин для ривароксабана и дабигатрана, < 25 мл/мин для апиксабана; III,A) [1]. Следует отметить, что в инструкции к ривароксабану и апиксабану указано противопоказание к их применению – клиренс креатинина < 15 мл/мл, до этого уровня коррекция дозы у больных ТЭЛА не требуется [19-21]. Однако, не стоит забывать, что достаточное количество пациентов с нарушением функции почек и специальная почечная доза изучены только для ривароксабана и только у пациентов с фибрилляцией предсердий [22], тогда как для ПОАК у пациентов с ТЭЛА и выраженной дисфункцией почек нет достаточной доказательной базы.

Кроме этого, обязательно учитываются показатели функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью класса С по шкале Child-Pugh любые ПОАК противопоказаны, класса В – возможно применение апиксабана и дабигатрана (ривароксабан – противопоказан). При изменении показателей данной шкалы в результате лечения возможен пересмотр терапии [1,22].

Также остается неясным вопрос о сроках перехода на ПОАК после проведения

ТЛТ, поскольку такие пациенты не включались в исследования ни по одному из ПОАК. Имеются данные только одного небольшого исследования по применению ривароксабана через 24 ч после выполнения ТЛТ в половинной дозе тканевого активатора плазминогена, показавшего эффективность и безопасность такой терапии [23].

Недостаточно данных по эффективности и безопасности ПОАК у лиц с антифосфолипидным синдромом (АФС), являющимся одним из причин развития ТЭЛА. В исследовании TRAPS ривароксабан ассоциировался с повышенным риском неблагоприятных событий (смерть, тромбоз, крупное кровотечение) по сравнению с варфарином у больных АФС высокого риска [24].

Все ПОАК противопоказаны при беременности в связи с их способностью проникать через гематоплацентарный барьер – таких пациенток рекомендуется вести на НФГ или НМГ (с обязательным контролем пика анти-Ха-активности через 4-6 ч после введения) весь период беременности с возобновлением приема варфарина после родов [1].

У лиц с ТЭЛА и онкологическими заболеваниями ESC (2014) рекомендует применять дальтепарин [1], American College of Chest Physicians (ACCP) отдает предпочтение НМГ и ПОАК по сравнению с варфарином [6,8]. Это связано с тем, что НМГ ассоциированы со снижением риска тромбоэмболических осложнений без значимого увеличения частоты крупных кровотечений по сравнению с АВК [25]. Что касается ПОАК, ривароксабан и эдоксабан в исследованиях SELECT-D и HOKUSAI-Sanser соответственно продемонстрировали меньшее число рецидивов ТЭЛА, но ценой увеличения частоты больших кровотечений, особенно у больных с онкологическим процессом, локализуемым в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) или урогенитальном тракте (УГТ) [26,27].

Международное общество тромбоза и гемостаза в КР 2018 г. предполагает возможность использования ПОАК (эдоксабана и ривароксабана) в лечении ТЭЛА у

онкологических больных при низком геморрагическом риске после обсуждения с пациентом целесообразности снижения потенциального риска рецидива, но ценой повышения потенциального риска кровотечений. В настоящее время ожидается публикация с результатами исследования CARAVAGGIO по сравнению аписабана с дельтапарином у больных с ТЭЛА, ассоциированной с онкозаболеванием. У больных с высоким риском кровотечения (опухоли ЖКТ с экзофитным ростом, опухоли УГТ, патология слизистых ЖКТ) следует применять НМГ [28].

Продолжительность антикоагулянтной терапии при ТЭЛА

Целесообразность продленной АКТ при ТЭЛА определяется исходя из наличия провоцирующего фактора риска (ФР), его характера и устранимости, частоты эпизодов ТЭЛА, риска кровотечений. Минимальный риск рецидива тромбоэмболических осложнений наблюдается при наличии крупного транзиторного ФР (особенно хирургического) – 1% в первый год (3% – за 5 лет), несколько выше он при нехирургических ФР (что отчасти связано с их трудной устранимостью) – 3% в 1-й год (15% – за 5 лет). Наибольший риск рецидива имеют пациенты с «неспровоцированной» ТЭЛА – 10% за 1 год (30% – за 5 лет) и те, у кого ФР продолжает действовать или даже нарастает – более 10% за 1-й год [29].

В КР ESC (2014) пациентам с обратимыми ФР рекомендуется проводить АКТ в течение 3 месяцев. Продленная терапия рекомендуется пациентам с первым эпизодом «неспровоцированной» ТЭЛА и низким риском кровотечения (Па,В). Неопределенно долгая, возможно пожизненная, АКТ показана пациентам с рецидивом «неспровоцированной» ТЭЛА (I,В) или лицам с АФС, дефицитом протеина С и S, гомозиготным по фактору V Лейдена или протромбину G20210A [1].

У пациентов с онкологическими заболеваниями в настоящее время следует рассматривать терапию НМГ в течение 3-6 месяцев с ее продлением на неопределен-

ный срок или до излечения от опухоли (Па,В) [1].

При проведении продленной АКТ для профилактики рецидивов ТЭЛА требуется регулярная оценка соотношения риск/польза для своевременного пересмотра решения в случае необходимости (I,C) [1].

АССР выделяет ряд ФР (табл. 1), при отсутствии которых у больного его следует отнести к категории низкого риска больших кровотечений, при наличии 1 фактора – к умеренному риску, ≥ 2 (или 1 выраженного ФР) – высокого риска кровотечений [11].

Таблица 1

**Факторы риска развития кровотечения
при пролонгированной антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА¹**

Возраст >65 лет	Анемия
Возраст >75 лет	Тромбоцитопения
Частые падения	Почечная недостаточность
Предшествующее кровотечение	Печеночная недостаточность
Предшествующий инсульт	Полиморбидная патология, ограничение функциональной активности
Недавние хирургические вмешательства	Недостаточный контроль антикоагулянтной терапии
Злокачественное онкологическое заболевание	Антитромбоцитарная терапия
Злокачественное онкологическое заболевание с метастазами	Прием нестероидных противовоспалительных препаратов
Диабет	Злоупотребление алкоголем

Примечание: ¹адаптировано из: Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report, 2016 [11]; две градации по возрасту обусловлены разными подходами в делении пациентов на возрастные группы в анализируемых клинических исследованиях

Следует учитывать, что риск рецидива тромбозомболических осложнений вновь нарастает при отмене АКТ спустя 6-12 месяцев [30]. В консенсусе АССР (2016) указано, что в качестве дополнительных факторов в пользу продления АКТ можно рассматривать мужской пол и уровень D-димера через месяц после отмены АКТ. Однако подчеркивается, что доказательная база для данного подхода в настоящий момент недостаточна и не может служить основой для включения их в КР [6].

В продленной терапии венозных тромбозомболических осложнений помимо АВК изучены ривароксабан, апиксабан и дабигатран, которые показали эффективность и сопоставимую с варфарином безопасность [31-33]. Согласно ESC (2014), ПОАК могут быть альтернативой варфарину при длительной АКТ по поводу ТЭЛА, за исключением пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [1]. Согласно АССР (2016), ПОАК

предпочтительнее АВК при длительной профилактике рецидивов ТЭЛА [6].

Объединенный анализ исследований EINSTEIN EXT и CHOICE показал, что снижение дозы варфарина уменьшает эффективность терапии, но не влияет на частоту кровотечений. При этом, накоплена достаточная доказательная база в пользу возможного снижения дозы ПОАК при пролонгировании АКТ при ТЭЛА. Так, в исследовании AMPLIFY EXT апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут не уступал по эффективности стандартной лечебной дозе (5 мг 2 р/сут), но вызывал чуть меньше крупных кровотечений. Доза ривароксабана 10 мг/сут проявила себя не хуже рекомендованной 20 мг/сут [32,33]. Это позволяет считать возможным снижение дозы ривароксабана и апиксабана через 6 месяцев АКТ по поводу ТЭЛА. Доза ривароксабана 10 мг недавно была зарегистрирована в РФ для лечения ТЭЛА [19].

Антикоагулянтная терапия при рецидиве ТЭЛА

Если у пациента на фоне приема варфарина или ПОАК развивается рецидив ТЭЛА, то предлагается перевести его на НМГ, если же пациент до этого уже получал НМГ, то следует увеличить дозу. При этом необходимо уточнить, действительно ли это рецидив, получал ли пациент адекватную антикоагулянтную терапию, нет ли у него онкологического заболевания, АФС или других состояний, влияющих на коагуляцию [6].

Особенности фармакокинетики антикоагулянтов, используемых при ТЭЛА

Использование в настоящее время варфарина как единственного представителя АВК обусловлено его наилучшим профилем безопасности среди представителей своего класса. Однако, в сравнении с другими классами пороральных антикоагулянтов варфарин, как было представлено выше, во многом проигрывает по соотношению эффективность/безопасность [1,6-8].

С позиций фармакодинамики это можно объяснить тем, что все ПОАК имеют единственную мишень действия – II или Ха фактор свертывания крови, тогда как варфарин отвечает за инактивацию четырех факторов свертывающей системы (II, VII, IX, X) и, кроме того, способен инактивировать факторы противосвертывающей системы, например протеины С и S, что является одной из причин необходимости назначения гепарина в первые дни приема варфарина. Возможность инактивирования варфарином естественных антикоагулянтов лежит в основе такого побочного эффекта варфарина как кумариновый некроз кожи (наблюдается у пациентов с недостаточностью протеинов S и C) [34].

Опосредованный через витамин К механизм действия варфарина делает эффективность и безопасность его применения зависимым от поступления, точнее от стабильности поступления, витамина К извне, что обуславливает необходимость обучения пациентов, причем в повторном режиме в связи с недостаточной выживаемостью знаний, и повышает требования к

способности пациента быть приверженным не только к медикаментозной терапии, но и к режиму питания.

Основным ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P-450 CYP2C9, а молекулой-мишенью является 1 субъединица витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC1). В настоящее время является доказанным, что доза варфарина генетически детерминирована. Именно полиморфизмы генов, кодирующих CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1 обуславливают различия в величине индивидуальной поддерживающей дозы варфарина [34]. По данным Е.С. Кропачевой с соавт, около 20% российской популяции имеют максимальную (по результатам генотипирования CYP2C9 и VKORC1) чувствительность к варфарину [11].

Зависимость биотрансформации варфарина от цитохрома P-450 (основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера варфарина – CYP1A2 и CYP3A4 [34]) и наличие среди лекарственных препаратов и продуктов питания, лекарственных трав сильных ингибиторов и индукторов этих ферментов [35] предопределяет в условиях высокой частоты коморбидной патологии [5,36] большой перечень клинически значимых лекарственных взаимодействий варфарина [34], которые должен отслеживать любой специалист, оказывающий медицинскую помощь пациенту, принимающему варфарин.

Первой отличительной особенностью фармакокинетики ПОАК является их существенно меньший период полувыведения ($T_{1/2}$) [22,34], что обуславливает клинически значимое улучшение гемостаза уже через 12-24 ч после пропуска очередной дозы ПОАК [22]. Однако, данная информация получена на популяции пациентов, получающих ПОАК по поводу ФП (не ТЭЛА) и отражена в соответствующих клинических рекомендациях. Остается открытым вопрос, можем ли мы обоснованно эти данные экстраполировать на ситуа-

цию с ТЭЛА или требуются дополнительные клинические/фармакокинетические исследования?

Также известно, что апиксабан и ривароксабан являются субстратами фермента СУР3А4 (этот фермент отвечает за 25% и 18% их метаболизма соответственно) [22], что с учетом большой доли этой изоформы в системе цитохрома Р450 и отсутствия зависимости от генетики пациента позволяет считать возможность лекарственных взаимодействий, опосредованных этим путем, клинически незначимой. Тем не менее, можно ли продолжить этот вывод на клинические ситуации, когда пациент получает одновременно несколько субстратов фермента СУР3А4 и/или несколько ингибиторов/индукторов СУР3А4 – остается открытым вопросом.

Также известно, что все зарегистрированные в настоящее время ПОАК являются субстратами гликопротеина Р (Pgp, синонимы: множественный лекарственный белок устойчивости 1 (MDR1)), что предопределяет клинические значимые лекарственные взаимодействия. Например, для дабигатрана это лекарственное взаимодействие с верапамилом; для дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана – с дронедазоном; для эдоксабана – с кларитромицином и эритромицином и др.) [22]. Более того, приходится признать, что информация по лекарственным взаимодействиям ПОАК получена из исследований разного типа, без прямых сопоставлений, что делает представление их значимости в рамках одной таблицы сложным и зачастую необоснованным [37]. Проблема лекарственных взаимодействий, опосредованных Pgp, в настоящее время активно изучается, в т.ч. для ПОАК [38,39], поэтому не исключено, что эта информация в ближайшее время будет дополнена.

Безусловно, к факторам, увеличивающим безопасность использования ПОАК, является разработка специфических антидотов к ним. В настоящее время в РФ зарегистрирован специфический антидот к дабигатрану – идаруцизумаб [40], – и про-

должаются исследования антидотов для прямых ингибиторов фактора Ха (например, андексанет альфа) и также антидотов, блокирующих любые из зарегистрированных ПОАК (например, арипазин) [41].

Заключение

Таким образом, к достижениям антикоагулянтной терапии при ТЭЛА следует отнести следующие:

1) В настоящее время получена достаточная доказательная база в пользу того, что применение антикоагулянтов значительно повышает выживаемость пациентов, перенесших ТЭЛА, за счет снижения частоты ее рецидивов и других тромбоэмболических осложнений, даже с учетом повышения частоты геморрагических осложнений;

2) В основе выбора схем терапии ТЭЛА лежит стратификация риска пациентов, основанная на результатах клинических исследований, что делает ведение больных с ТЭЛА более персонализированным и безопасным;

3) Разработаны схемы антикоагулянтной терапии для острого периода ТЭЛА, последующей профилактики ТЭЛА, а также получены доказательства целесообразности ее дальнейшего пролонгирования (изучен ривароксабан в дозе 10 мг);

4) Доказано, что использование прямых оральных антикоагулянтов (в РФ зарегистрированы дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у пациентов, перенесших ТЭЛА, имеет более оптимальный профиль эффективности/безопасность по сравнению с антагонистами витамина К.

5) В РФ зарегистрирован первый специфический антидот для прямого орального антикоагулянта (дабигатрана) – идаруцизумаб.

Однако, далеко не все проблемы антикоагулянтной терапии при ТЭЛА решены. Так,

1) Ни один прямой оральный антикоагулянт не изучался в режиме подозрения на ТЭЛА (данные для варфарина получены эмпирическим путем);

2) В клинические исследования прямых оральных антикоагулянтов не вклю-

чались пациенты с тяжелой органической патологией, поэтому доказательной базы нет (данные для варфарина получены эмпирическим путем);

3) Использование любой антикоагулянтной терапии требует регулярного контроля клинического состояния пациента, активного взаимодействия врача и пациента, что не всегда возможно в условиях рутинной клинической практики;

4) Варфарин при существенно худшем профиле эффективность/безопасность остается часто назначаемым (по немедицинским причинам) препаратом.

К перспективам антикоагулянтной терапии при ТЭЛА можно отнести следующие:

1) Целесообразно получение обоснованных данных по использованию прямых оральных антикоагулянтов при ТЭЛА после проведения тромболитика, у пациентов

со сниженной функцией почек, с антифосфолипидным синдромом, онкологическими заболеваниями, а также для определения четких сроков продленной терапии;

2) Поиск дополнительных прогностических факторов при ТЭЛА;

3) Четвертый прямой оральные контрацептив, используемый в мире, – эдоксабан – проходит процедуру регистрации в РФ;

4) Активно изучаются специфические антидоты для прямых ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа) и блокирующие любые из зарегистрированных прямых оральных антикоагулянтов (арипазин);

5) Увеличение в антикоагулянтной терапии ТЭЛА доли прямых оральных антикоагулянтов как препаратов с доказанным лучшим профилем эффективность/безопасность.

Литература

1. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35. P. 3033-3069. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
2. Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вайсман Д.Ш., и др. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин position statement // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. Т. 7, №2. С. 6-9. doi:10/17802/2306-1278-2018-7-2-6-9
3. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., и др. Патологоанатомическое исследование в анализе смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний // Архив патологии. 2011. Т. 73, №1. С. 30-33.
4. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., и др. Место аутопсии среди современных методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (по результатам российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС «РЕЗОНАНС») // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010. Т. 9, №4 (54). С. 231-233.
5. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2 // Архив внутренней медицины. 2011. №2. С. 20-24.
6. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report // CHEST. 2016. Vol. 149, №2. P. 315-352. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1442
7. Witt D.M., Nieuwlaat R., Clark N.P., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy // Blood Advances. 2018. Vol. 2, №22. С. 3257-3291. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893
8. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9, №4 (2). С. 2-52.
9. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. P. 1402-1411. doi:10.1056/nejmc140628310
10. Sharifi M., Bay C., Skrocki L., et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the «MOPETT» Trial) // Am. J. Cardiol. 2013. Vol. 111, №2. P. 273-277. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.027
11. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., и др. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина // Атеротромбоз. 2015. №1. С. 74-86.
12. Агапов А.Б., Сучков И.А., Рябков А.Н. Прямые пероральные антикоагулянты в лечении паци-

- ентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. №2. С. 147-157.
13. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, №24. P. 2342-2352. doi:10.1056/nejmoa0906598
 14. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // *Circulation.* 2014. Vol. 129, №7. P. 764-772. doi:10.1161/circulationaha.113.004450
 15. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, №26. P. 2499-2510. doi:10.1056/nejmoa1007903
 16. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, №14. P. 1287-1297. doi:10.1056/nejmoa1113572
 17. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, №9. P. 799-808. doi:10.1056/nejmoa1302507
 18. Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, №15. P. 1406-1415. doi:10.1056/NEJMoa1306638
 19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 10 мг. Регистрационный номер ЛСР-009820/09.
 20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15 или 20 мг. Регистрационный номер ЛП-001457.
 21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эликвис® 2,5 мг. Регистрационный номер ЛП 001475-030212.
 22. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. P. 1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
 23. Sharifi M., Bay C., Schwartz F., et al. Safe-dose thrombolysis plus rivaroxaban for moderate and severe pulmonary embolism: drip, drug, and discharge // *Clin. Cardiol.* 2014. Vol. 37, №2. P. 78-82. doi:10.1002/clc.22216
 24. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome // *Blood.* 2018. Vol. 132, №13. P. 1365-1371. doi:10.1182/blood-2018-04-848333
 25. Carrier M., Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis // *Expert Rev. Hematol.* 2017. №10. P. 15-22. doi:10.1080/17474086.2017.1257935
 26. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D) // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36, №20. P. 2017-2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034
 27. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 615-624. doi:10.1056/NEJMoa1711948
 28. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y., et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH // *J. Thromb. Haemost.* 2018. №16. P. 1891-1894. doi:10.1111/jth.14219
 29. Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *Blood.* 2014. Vol. 123. P. 1794-1801. doi:10.1182/blood-2013-12-512681
 30. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A., et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients // *Haematologica.* 2007. Vol. 92, №2. P. 199-205. doi:10.3324/haematol.10516
 31. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368, №8. P. 709-718. doi:10.1056/nejmoa1113697
 32. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368, №8. P. 699-708. doi:10.1097/sa.0b013e3182a495a4
 33. Prins M.H., Lensing A.W.A., Prandoni P., et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles // *Blood Advances.* 2018. №2. P. 788-796. doi:10.1182/bloodadvances.2018017160
 34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варфарин-Никомед® 2,5 мг. Регистрационный номер ЛСР-006342/10.
 35. Silva C., Fiumara K., Kachalia A. Руководство по приему варфарина. A Guide to Taking Warfarin (Russ). Доступно по: <https://acforum-excellence.org/sites/default/files/Warfarin%20Patient%20Guide%20-%20Russian.pdf> Ссылка активна на 14 декабря 2018.
 36. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016. Т. 12, №1. С. 4-15.
 37. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы // *Рациональная фармакотерапия в кар-*

диологии. 2017. Т. 13, №5. С. 716-724. doi:10.20996/1819-6446-2017-135-716-724

38. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., и др. Методика определения принадлежности лекарственных средств к числу субстратов Гликопротеина-Р // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. Т. 23, №3. С. 49-53.
39. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль Гликопротеина-Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9, №6. С. 701-707.
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд® 2,5 г. Регистрационный номер ЛП-005017.
41. Хорев Н.Г., Момот А.П., Конькова В.О. Антидоты новых прямых оральных антикоагулянтов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. С. 177-183.

References

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
2. Barbarash OL, Boytsov SA, Vaysman DSh, et al. Problemy otsenki pokazateley smertnosti ot ot-del'nykh prichin. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2018;7(2):6-9. (In Russ). doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9
3. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, et al. Patologo-anatomicheskoe issledovanie v analize smertnosti naseleniya ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Arkhiv patologii*. 2011;73(1):30-3. (In Russ).
4. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, et al. Mes-to autopsii sredi sovremennykh metodov diagnostiki serdechno-sosudistykh zabolevaniy (po rezul'tatam rossiyskogo mnogotsentrovogo ehpidemiologicheskogo issledovaniya zabolevaemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lecheniya ostrykh form IBS «REZONANS»). *Serdtshe: zhurnal dlya praktiki-kuyushchikh vrachev*. 2010;9(4):231-3. (In Russ).
5. Vertkin AL, Romyantsev MA, Skotnikov AS. Komorbidnost' v Klinicheskoy praktike. Chast' 2. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2011;2:20-4. (In Russ).
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2016;149(2):315-52. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1442
7. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark N P, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Advances*. 2018;2(22):3257-91. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893
8. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kiriyyenko AI, et al. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy (VTEHO). *Flebologiya*. 2015;9(4):2-52. (In Russ).
9. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-14. doi:10.1056/nejmc1406283
10. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the «MOPETT» Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273-7. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.027
11. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, et al. Bystrye tempy nasyshcheniya varfarinom – prediktor razvitiya chrezmernoy gipokoagulyatsii. Modernizatsiya algoritma podbora dozy varfarina. *Aterotromboz*. 2015;1:74-86. (In Russ).
12. Agapov AB, Suchkov IA, Ryabkov AN. Direct oral anticoagulants in patients with deep vein thrombosis of the lower extremities. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2016;2:147-57. (In Russ).
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52. doi:10.1056/nejmoa0906598
14. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. doi:10.1161/circulationaha.113.004450
15. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510. doi:10.1056/nejmoa1007903
16. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. doi:10.1056/nejmoa1113572
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. doi:10.1056/nejmoa1302507
18. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638
19. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Xarelto® 10 mg. Registratsionny nomer LSR-009820/09. (In Russ).
20. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Xarelto® 15 or 20 mg. Registratsionny nomer LP-001457. (In Russ).
21. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Eliquis® 2,5 mg. Registratsionny nomer LP-001475-030212. (In Russ).
22. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.

- Eur Heart J.* 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
23. Sharifi M, Bay C, Schwartz F, et al. Safe-dose thrombolysis plus rivaroxaban for moderate and severe pulmonary embolism: drip, drug, and discharge. *Clin Cardiol.* 2014;37(2):78-82. doi:10.1002/clc.22216
 24. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71. doi:10.1182/blood-2018-04-848333
 25. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol.* 2017;10:15-22. doi:10.1080/17474086.2017.1257935
 26. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034
 27. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615-24. doi:10.1056/NEJMoa1711948
 28. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1891-4. doi:10.1111/jth.14219
 29. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123:1794-801. doi:10.1182/blood-2013-12-512681
 30. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92(2):199-205. doi:10.3324/haematol.10516
 31. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18. doi:10.1056/nejmoa1113697
 32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708. doi:10.1097/sa.0b013e3182a495a4
 33. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Advances.* 2018;2:788-96. doi:10.1182/bloodadvances.2018017160
 34. Инструксия по медитсинскому примененију лекарственногo препарата Варфарин Nycomed® 2,5 mg. Регистрационны номер LSR-006342/10. (In Russ).
 35. Silva C, Fiumara K, Kachalia A. A Guide to Taking Warfarin. Available at https://www.mghpcs.org/eed_portal/Documents/AMS/MGHAMSWarfarinGuide_Russian.pdf Accessed: 15 Jan 2019. (In Russ).
 36. Luk'yanov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2016;12(1):4-15. (In Russ).
 37. Bel'diyev SN, Medvedeva IV, Platonov DYU. Drug interactions of new oral anticoagulants: inside and outside the table cells. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017;13(5):716-24. (In Russ). doi:10.20996/1819-6446-2017-135-716-724
 38. Yakusheva EN, Chernykh IV, Shchul'kin AV, et al. Methods of identification of drugs as P-glycoprotein substrates. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2015;23(3):49-53. (In Russ).
 39. Shchul'kin AV, Yakusheva EN, Popova NM. The role of Glycoprotein-P in rational pharmacotherapy in cardiology. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013;9(6):701-7. (In Russ).
 40. Инструксия по медитсинскому примененију лекарственногo препарата Praxbaynd® 2,5 g. Регистрационны номер LP-005017. (In Russ).
 41. Khorev NG, Momot AP, Kon'kova VO. Antidotes to novel direct oral anticoagulants. *Angiology and Vascular Surgery.* 2016;22:177-83. (In Russ).

Дополнительная информация [Additional Info]

Финансирование исследования. Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. [Financing of study. Budget of Ryazan State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов: Тереховская Ю.В. – сбор, перевод и анализ материала, написание текста, Окорочков В.Г. – редактирование, Никулина Н.Н. – концепция литературного обзора, редактирование. [Participation of authors: Yu.V. Terekhovskaya – collection, translation and analysis of material, writing the text, V.G. Okorokov – editing, N.N. Nikulina – concept of the review, editing.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Тереховская Юлия Викторовна** – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия. [**Yuliya V. Terekhovskaya** – Clinical Resident of the Department of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]

SPIN: 4980-9875, ORCID ID: 0000-0002-9537-1618, Researcher ID: U-7160-2018. E-mail: shera_11.11@mail.ru

Окороков Виктор Григорьевич – к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия. [**Viktor G. Okorokov** – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]

SPIN: 3971-7108, ORCID ID: 0000-0003-3603-5160, Researcher ID: Y-8731-2018.

Никулина Наталья Николаевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия. [**Natal'ya N. Nikulina** – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]

SPIN: 9486-1801, ORCID ID: 0000-0001-8593-3173, Researcher ID: A-8594-2017.

Цитировать: Тереховская Ю.В., Окороков В.Г., Никулина Н.Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №1. С. 93-106. doi:10.23888/PAVLOVJ201927193-106

To cite this article: Terekhovskaya YuV, Okorokov VG, Nikulina NN. The modern position of anticoagulants in acute pulmonary embolism: achievements, limitations, prospects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):93-106. doi:10.23888/PAVLOVJ201927193-106

Поступила/Received: 17.12.2018
Принята в печать/Accepted: 15.03.2019